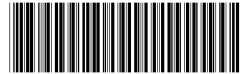


(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103269688 A

(43) 申请公布日 2013. 08. 28

(21) 申请号 201180042013. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 09. 01

A61K 9/16 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/20 (2006. 01)

10009121. 4 2010. 09. 02 EP

A61K 47/02 (2006. 01)

61/379513 2010. 09. 02 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 02. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/004406 2011. 09. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02012/028319 EN 2012. 03. 08

(71) 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

(72) 发明人 L. 巴恩沙伊德

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 温宏艳 梁谋

权利要求书1页 说明书26页 附图5页

(54) 发明名称

包含无机盐的抗破碎剂型

(57) 摘要

本发明涉及呈现至少 500N 的断裂强度的药物剂型，所述剂型含有药理活性成分 (A)；无机盐 (B)；以及具有至少 200,000g/mol 的重量平均分子量的聚环氧烷 (C)，其中所述聚环氧烷 (C) 基于所述剂型总重量的含量为至少 20wt%；其中所述药理活性成分 (A) 存在于包含所述无机盐 (B) 和所述聚环氧烷 (C) 的控释基质内，并且其中，在体外条件下，所述药理活性成分 (A) 从所述基质的释放特征包含至少一个时间间隔，在所述时间间隔期间，所述释放遵循零级动力学。

1. 呈现至少 500 N 的断裂强度并含有下述成分的药物剂型
 - 药理活性成分 (A)；
 - 无机盐 (B)；
 - 具有至少 200,000 g/mol 的重量平均分子量的聚环氧烷 (C)，其中所述聚环氧烷 (C) 基于所述剂型总重量的含量为至少 20 wt%；

其中所述药理活性成分 (A) 被嵌入包含所述无机盐 (B) 和所述聚环氧烷 (C) 的控释基质内，并且

其中，在体外条件下，所述药理活性成分 (A) 从所述基质的释放特征包含至少一个时间间隔，在所述时间间隔期间，所述释放遵循零级动力学。

2. 根据权利要求 1 所述的药物剂型，其中在此期间所述释放遵循零级动力学的所述时间间隔是对于释放最初含有的药理活性成分 (A) 的 95 wt% 所需的总释放时间的至少 20%。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物剂型，其中所述释放特征在 pH 1 至 pH 7 的范围内遵循零级动力学。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物剂型，其通过热熔挤出来制备。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型，其是片剂。

6. 根据前述权利要求中的一项所述的药物剂型，其中所述药理活性成分 (A) 是选自他喷他多、羟吗啡酮、氢吗啡酮、羟考酮、吗啡及其生理上可接受的盐的阿片样物质。

7. 根据权利要求 8 所述的药物剂型，其中所述无机盐 (B) 含有至少一种选自碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱土金属碳酸氢盐、碱金属磷酸盐、碱土金属磷酸盐、碱金属磷酸氢盐、碱土金属磷酸氢盐、碱金属磷酸二氢盐、碱土金属磷酸二氢盐和五碱金属三（多）磷酸盐的组分。

8. 根据权利要求 7 所述的药物剂型，其中所述无机盐 (B) 是碳酸钠或三磷酸五钠或它们的混合物。

9. 根据权利要求 8 所述的药物剂型，其中药物剂型中所述无机盐 (B) 基于所述药物剂型总重量的量的范围为 25 至 45 wt%。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型，其中所述无机盐 (B) 与所述聚合物 (C) 的重量比的范围为 20 :1 至 0.1 :1。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型，其中所述聚环氧烷 (C) 具有至少 500,000 g/mol 的分子量。

12. 根据权利要求 11 所述的药物剂型，其中所述聚环氧烷 (C) 具有至少 1,000,000 g/mol 的分子量。

13. 根据权利要求 12 所述的药物剂型，其中所述聚环氧烷 (C) 具有 1,000,000 至 15,000,000 g/mol 的分子量。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型，其包含聚烷撑二醇。

15. 根据权利要求 14 所述的药物剂型，其中所述聚烷撑二醇具有至少 1000 g/mol 的分子量。

包含无机盐的抗破碎剂型

技术领域

[0001] 本发明涉及呈现至少 500 N 的断裂强度的药物剂型，所述剂型含有药理活性成分 (A)；无机盐 (B)；以及具有至少 200,000 g/mol 的重量平均分子量的聚环氧烷 (polyalkylene oxide) (C)，其中所述聚环氧烷 (C) 基于所述剂型总重量的含量为至少 20 wt%；其中所述药理活性成分 (A) 存在于包含所述无机盐 (B) 和所述聚环氧烷 (C) 的控释基质内，并且其中，在体外条件下，所述药理活性成分 (A) 从所述基质的释放特征包含至少一个时间间隔，在所述时间间隔期间，所述释放遵循零级动力学。

背景技术

[0002] 许多药理活性成分有被滥用的可能性，因此有利地以抗破碎药物剂型的形式提供。这类药理活性成分的著名实例为阿片样物质。

[0003] 已知滥用者压碎含有阿片样物质的常规片剂以破坏该时间释放 (time-release) “微型胶囊”，然后通过口服、鼻内、直肠或通过注射摄取形成的粉末。

[0004] 已开发出各种避免药理活性成分滥用的构想。一种构想取决于药物剂型的机械性质，特别是增加的断裂强度（抗压碎性）。这类药物剂型的主要优势为不可能或至少基本阻碍通过常规方法（如于研钵内研磨或借助锤子击碎）粉碎 (communuting)，特别是粉末化 (pulverization)。

[0005] 这类药物剂型可用于避免其中含有的药理活性成分的药理活性成分滥用，因为它们无法通过常规方法被粉末化，因此无法以粉末化的形式施用，例如鼻内施用。该机械性质，特别是这些药物剂型的高断裂强度致使其具有抗破碎性。在这类抗破碎药物剂型的背景下，可参考例如 WO 2005/016313、WO 2005/016314、WO 2005/063214、WO 2005/102286、WO 2006/002883、WO 2006/002884、WO 2006/002886、WO 2006/082097、WO 2006/082099、WO 2008/107149 和 WO 2009/092601。

[0006] 药理活性成分从这类抗破碎剂型中的释放动力学是一个重要因素。众所周知的是，根据药物活性成分被配制成片剂的方式，其释放模式可以改变。

[0007] 在一方面，提供口服施用后立即释放的制剂具有如下优点：它们导致药理活性成分在胃肠道中的快速释放。作为结果，较高剂量的药理活性成分被快速吸收，导致在短时间内的高血浆水平，并导致药用作用的迅速起效，即药用作用在施用后不久即开始。然而，同时，观察到药用作用的迅速降低，因为药理活性成分的代谢和 / 或排泄引起血浆水平的降低。出于该原因，提供药理活性成分的立即释放的制剂通常需要频繁施用，例如每天 6 次。这可以导致较高的峰值血浆药理活性成分浓度以及峰和谷血浆药理活性成分浓度之间的高波动，这可以依次使耐受性恶化。

[0008] 控释（如迟释、延长释药、缓释等）可基于各种构想，如用控释膜包衣药物剂型、将药理活性成分嵌入基质内、将药理活性成分结合至离子交换树脂、形成药理活性成分的配合物等。在这个背景下，其可参考例如 W. A. Ritschel, Die Tablette, 2, Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002。

[0009] 与提供立即释放的制剂相比,提供口服施用后延长释药的制剂具有如下优点:它们需要以更低的频率施用,通常每日一次或每日两次。这可以降低峰值血浆药理活性成分浓度以及峰和谷血浆药理活性成分浓度之间的波动,这可以依次改善耐受性。

[0010] 设计延长释药系统的理想目标是将药理活性成分以一定的速率(根据身体的需要)递送至期望的部位。在不存在反馈控制的情况下,个体被提供简单的延长效应,其中关键问题是应当以何种速率递送药理活性成分以保持恒定的血液药理活性成分水平。该恒定速率应当与通过连续静脉输注(其中以正好等于其消除速率的恒定速率将药理活性成分提供给患者)实现的速率相同。这意味着,递送速率必须不依赖于剂型中剩余的药理活性成分的量,并且随时间恒定。

[0011] 完全不变的药理活性成分血液或组织水平 VS 时间的特征是延长释药系统的理想起始目标。在最简单的情况下实现这一点的方式是使用通过零级动力学释放其药理活性成分的维持剂量。

[0012] US 5,082,668 公开了一种渗透驱动的剂型,即包含环绕隔室的壁的装置。该隔室包含有益试剂的组合物和推动组合物。壁中的通道连接隔室与装置的外部,用于随时间的流逝以一定速率(所述速率由壁、有益试剂的组合物和推动组合物组合地控制)递送有益试剂通过所述装置的通道。

[0013] US 7,300,668 涉及一种剂型,其包含:三维印刷的最内部区域,所述区域包含至少一种活性药物成分的第一区域浓度;和以嵌套排列的多个三维印刷的非最内部的区域,并且其包含:a)一个或多个嵌套的内部区域,其中一个内部区域完全环绕最内部区域并与之接触,并且存在的任何其它内部区域完全环绕位于其内部的另一个内部区域;和 b)完全环绕内部区域的最外部区域,其中所述内部和最外部区域是嵌套排列的,其中至少一种活性药理成分以近似零级释放的方式释放。

[0014] WO 2008/086804 公开了抗滥用的基于聚乙二醇的药物组合物。该组合物含有一种或多种聚乙二醇和一种或多种活性物质,并且它对于压碎、熔融和/或提取是有抗性的。此外,这类组合物在乙醇-水介质中具有相同或更低的溶解度,即它们不经历乙醇诱导的剂量倾释效应(dose dumping effect)。

[0015] WO 2008/148798 公开了适用于口服使用治疗疾病的层状药物组合物,其中吸收在胃肠道的大部分中发生。

[0016] WO 03/024426 公开了一种口服使用的控释药物组合物,其包含下列的固体分散体:i)至少部分为无定形形式的至少一种治疗、预防和/或诊断用活性物质;(ii)具有塑化性质的药学上可接受的聚合物;及(iii)任选的稳定剂;所述至少一种活性物质具有有限的水溶解度,并且该组合物被设计成以基本上零级释放的方式释放该活性物质。零级释放由在释放期间保持完整并覆盖基质组合物以使得仅仅特定的表面区域经受侵蚀的包衣来提供。由此活性物质从其释放的表面积在所述时间段中保持基本恒定。

[0017] WO 2010/057036 公开了一种固体组合物并提供了制备和使用该固体组合物的方法。该固体组合物包含:(a)至少一种活性剂,其在约37°C的温度和至多约6.8的pH的水溶液中具有小于约0.3 mg/ml的溶解度;和(b)亲水性聚合物基质组合物,其包含:i)选自METHOCEL®、POLYOX® WSR 1105及其组合的亲水性聚合物;和任选的ii)选自Ethocel 20 premium的疏水性聚合物;和(c)选自碳酸钙、重质氧化镁(magnesium oxide heavy)和

碳酸氢钠的碱化剂；其中所述组合物在口服施用后约 7 至约 12 小时之间提供活性剂的至少约 70% 的释放。

[0018] V. Pillay 等人，Journal of Controlled Release, 67 (2000) 67-78 公开了一种用于从通过在环境条件下直接压缩制备的简单整体系统以恒定速率递送高可溶性生物活性剂的方法。

[0019] M. E. McNeill 等人，J Biomater Sci Polym 1996, 7(11), 953-63 涉及控制水溶性溶质从聚（环氧乙烷）水凝胶的扩散和释放的性质。第 4 部分涉及从部分包衣的球体的延长恒速释放。

[0020] D. Henrist 等人涉及基于淀粉的热阶段挤出的双基质系统的体外和体内评价。开发由环绕热阶段挤出并含有药物的淀粉核心的热阶段挤出的淀粉管组成的双基质系统的目的在于获得适用于药物缓释的领域中的整体基质系统。通过溶出试验，并通过对 9 名男性志愿者的随机交叉生物利用度研究评价该系统的行为。所有的双基质系统显示在 4 h 的初始更慢的释放阶段之后的体外接近恒定的药物释放特征。通过用小量药物装载淀粉管避免该初始更慢的释放阶段。

[0021] L. Yang 等人，J. Pharm. Sciences, 85(2), 1996, 170-173 涉及来从自改正的可漂浮的不对称结构药物递送系统 (self-correcting floatable asymmetric configuration drug delivery system) 的零级释放动力学。

发明内容

[0022] 本发明的目的是提供与现有技术的药物剂型相比具有优势的药物剂型。

[0023] 已通过本专利的权利要求书的主题达到此目的。

[0024] 已令人惊讶地发现，聚合物基质中含有的较少量的无机盐提供了药理活性成分从抗破碎剂型中的释放的进一步延迟，并且不导致总重量的实质性增加。进一步地，已令人惊讶地发现，将无机盐并入聚合物基质中没有显著改变该基于聚合物基质的抗破碎剂型的机械性能，尤其是断裂强度。仍进一步地，已令人惊讶地发现，释放特征遵循零级动力学，并且不取决于释放介质的 pH 值。

附图说明

[0025] 图 1 显示分别含有 30 wt% (变体 E) 和 40 wt% (变体 F) 碳酸钠的本发明的药物剂型与参照片剂相比的体外释放特征。

[0026] 图 2 显示分别含有 15 wt% (变体 F) 和 20 wt% (变体 G) 的碳酸钠和三磷酸五钠中每一种的本发明的药物剂型与参照片剂相比的体外释放特征。

[0027] 图 3 显示含有 30 wt% 碳酸钠 (变体 E) 和 15 wt% 碳酸钠与 15 wt% 三磷酸五钠 (变体 F) 的本发明的药物剂型与参照片剂相比在酸性介质中的体外释放特征。

[0028] 图 4 显示含有羟吗啡酮和 30 wt% 碳酸钠 (实施例 II) 的本发明的药物剂型与参照片剂相比在酸性介质 (pH 1.2) 和磷酸盐缓冲液 (pH 4.5) 中的体外释放特征。

[0029] 图 5 显示含有羟吗啡酮和 15 wt% 碳酸钠和三磷酸五钠中每一种 (实施例 III) 的本发明的药物剂型与参照片剂相比在酸性介质 (pH 1.2) 和磷酸盐缓冲液 (pH 4.5) 中的体外释放特征。

具体实施方式

[0030] 本发明的第一方面涉及呈现至少 500 N 的断裂强度的药物剂型，所述剂型含有药理活性成分 (A)；

无机盐 (B)；和

具有至少 200,000 g/mol 的重量平均分子量的聚环氧烷 (C)，其中所述聚环氧烷 (C) 基于所述剂型总重量的含量为至少 20 wt%；

其中所述药理活性成分 (A) 存在于包含所述无机盐 (B) 和所述聚环氧烷 (C) 的控释基质内，并且其中，在体外条件下，所述药理活性成分 (A) 从所述基质的释放特征包含至少一个时间间隔，在所述时间间隔期间，所述释放遵循零级动力学。

[0031] 本发明的剂型含有一种或多种药理活性成分 (A)。

[0032] 对于可以并入本发明片剂内的药理活性成分 (A) (药理活性化合物) 通常并无限制。

[0033] 在一个优选的实施方案中，药物剂型仅含有单一药理活性成分 (A)。在另一个优选的实施方案中，药物剂型含有两种或更多种药理活性成分 (A) 的组合。

[0034] 优选地，药理活性成分 (A) 有被滥用的可能性。有被滥用可能性的活性成分为本领域技术人员已知的，并且包括例如镇静剂、兴奋剂、巴比妥盐、麻醉剂、阿片样物质或阿片样物质衍生物。

[0035] 优选地，药理活性成分 (A) 呈现精神作用。

[0036] 优选地，药理活性成分 (A) 选自阿片制剂、阿片样物质、兴奋剂、镇静剂及其它麻醉剂。

[0037] 特别优选地，药理活性成分 (A) 为阿片样物质。根据 ATC 索引，将阿片样物质分成天然阿片生物碱、苯基哌啶衍生物、二苯基丙胺衍生物、苯并吗啡烷衍生物、东罂粟碱衍生物、吗啡喃衍生物等。

[0038] 下列阿片制剂、阿片样物质、镇静剂或其它麻醉剂是具有精神作用、即具有滥用可能性的物质，而因此优选包含在本发明的药物剂型中：阿芬太尼 (alfentanil)、阿洛巴比妥 (allobarbital)、烯丙罗定 (allylprodine)、阿法罗定 (alphaprodine)、阿普唑仑 (alprazolam)、安非拉酮 (amfepramone)、安非他明 (amphetamine)、安非他尼 (amphetaminil)、异戊巴比妥 (amobarbital)、阿尼利定 (anileridine)、阿朴可待因 (apocodeine)、阿索马多 (axomadol)、巴比妥 (barbital)、羟基哌替啶 (bemidone)、苄吗啡 (benzylmorphine)、贝齐米特 (bezitramide)、溴西泮 (bromazepam)、溴替唑仑 (brotizolam)、丁丙诺啡 (buprenorphine)、丁巴比妥 (butobarbital)、布托啡诺 (butorphanol)、卡马西泮 (camazepam)、卡芬太尼 (carfentanil)、去甲伪麻黄碱 (cathine)/D-去甲伪麻黄碱 (D-norpseudoephedrine)、氯氮 (chlordiazepoxide)、氯巴占 (clobazam)、氯苯达诺 (clofedanol)、氯硝西泮 (clonazepam)、氯尼他秦 (clonitazene)、氯氮 (clorazepate)、氯噻西泮 (clotiazepam)、氯噁唑仑 (cloxazolam)、可卡因 (cocaine)、可待因 (codeine)、环己巴比妥 (cyclobarbital)、环啡烷 (cyclorphan)、环丙诺啡 (cyprenorphine)、地洛西泮 (delorazepam)、地素吗啡 (desomorphine)、右吗拉胺 (dextromoramide)、右丙氧芬 (dextropropoxyphene)、

地佐辛 (dezocine)、地恩丙胺 (diamprodime)、双吗啡酮 (diamorphone)、地西泮 (diazepam)、二氢可待因 (dihydrocodeine)、双氢吗啡 (dihydromorphone)、二氢吗啡酮 (dihydromorphone)、地美沙朵 (dimenoxadol)、地美庚醇 (dimepheptamol)、二甲噻丁 (dimethylthiambutene)、吗苯丁酯 (dioxaphetylbutyrate)、地匹哌酮 (dipipanone)、屈大麻酚 (dronabinol)、依他佐辛 (eptazocine)、艾司唑仑 (estazolam)、依索庚嗪 (ethoheptazine)、乙甲噻丁 (ethylmethylthiambutene)、氯氟乙酯 (ethylloflazepate)、乙基吗啡 (ethylmorphine)、依托尼秦 (etonitazene)、羟戌甲吗啡 (etorphine)、对乙酰氨基酚盐酸曲马多 (faxeladol)、芬坎法明 (fencamfamine)、苯丙胺乙茶碱 (fenethylline)、芬哌酰胺 (fenpipramide)、芬普雷司 (fenproporex)、芬太尼 (fentanyl)、氟地西泮 (fludiazepam)、氟硝西泮 (flunitrazepam)、氟西泮 (flurazepam)、哈拉西泮 (halazepam)、卤沙唑仑 (haloxazolam)、海洛因 (heroin)、氢可酮 (hydrocodone)、氢化吗啡酮 (hydromorphone)、羟哌替啶 (hydroxypethidine)、异美沙酮 (isomethadone)、羟甲基吗啡喃 (hydroxymethylmorphinan)、凯他唑仑 (ketazolam)、凯托米酮 (ketobemidone)、左醋美沙朵 (LAAM)、左美沙酮 (levomethadone)、左啡诺 (levorphanol)、左芬啡烷 (levophenacylmorphane)、立福沙辛 (levoxemacin)、二甲磺酸赖右苯丙胺 (lisdexamfetamine dimesylate)、洛芬太尼 (lofentanil)、氯普唑仑 (loprazolam)、劳拉西泮 (lorazepam)、氯甲西泮 (lormetazepam)、氯苯咪唑 (mazindol)、美达西泮 (medazepam)、美芬雷司 (mefenorex)、哌替啶 (meperidine)、甲丙氨酯 (meprobamate)、metapon、美普他酚 (meptazinol)、美他佐辛 (metazocine)、甲基吗啡 (methylmorphine)、甲基安非他命 (metamphetamine)、美沙酮 (methadone)、甲喹酮 (methaqualone)、3-甲基芬太尼 (3-methylfentanyl)、4-甲基芬太尼 (4-methylfentanyl)、哌甲酯 (methylphenidate)、甲基苯巴比妥 (methylphenobarbital)、甲乙哌酮 (methyprylon)、美托酮 (metopon)、咪达唑仑 (midazolam)、莫达非尼 (modafinil)、吗啡 (morphine)、麦罗啡 (myrophine)、大麻隆 (nabilone)、纳布啡 (nalbuphene)、纳洛芬 (nalorphine)、那碎因 (narceine)、尼可吗啡 (nicomorphine)、硝甲西泮 (nimetazepam)、硝西泮 (nitrazepam)、去甲西泮 (nordazepam)、去甲左啡诺 (norlevorphanol)、去甲美沙酮 (normethadone)、去甲吗啡 (normorphine)、诺匹哌酮 (norpipanone)、阿片 (opium)、奥沙西泮 (oxazepam)、奥沙唑仑 (oxazolam)、羟考酮 (oxycodone)、羟吗啡酮 (oxymorphone)、罂粟 (Papaver somniferum)、阿片全碱 (papaveretum)、匹莫林 (pernoline)、喷他佐辛 (pentazocine)、戊巴比妥 (pentobarbital)、哌替啶 (pethidine)、苯吗庚酮 (phenadoxone)、非诺啡烷 (phenomorphone)、非那佐辛 (phenazocine)、苯哌利定 (phenoperidine)、匹米诺定 (piminodine)、福尔可定 (pholcodeine)、苯甲吗林 (phenmetrazine)、苯巴比妥 (phenobarbital)、芬特明 (phentermine)、匹那西泮 (pinazepam)、哌苯甲醇 (pipradrol)、哌腈米特 (piritramide)、普拉西泮 (prazepam)、普罗法朵 (profadol)、普罗庚嗪 (proheptazine)、普鲁米多 (promedol)、丙哌利定 (properidine)、丙氧芬 (propoxyphene)、瑞芬太尼 (remifentanil)、仲丁比妥 (secbutabarbital)、司可巴比妥 (secobarbital)、舒芬太尼 (sufentanil)、他喷他多 (tapentadol)、替马西泮 (temazepam)、四氢西泮 (tetrazepam)、替利定 (tilidine；顺式和反式)、曲马多

(tramadol)、三唑仑 (triazolam)、乙烯比妥 (vinylbital)、N-(1-甲基-2-哌啶子基乙基)-N-(2-吡啶基)丙酰胺、(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基) 苯酚、(1R, 2R, 4S)-2-(二甲基氨基)甲基-4-(对-氟苄基氧基)-1-(间-甲氧基苯基) 环己醇、(1R, 2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基) 苯酚、(1S, 2S)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基) 苯酚、(2R, 3R)-1-二甲基氨基-3(3-甲氧基苯基)-2-甲基-戊-3-醇、(1RS, 3RS, 6RS)-6-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-环己烷-1, 3-二醇，优选为外消旋体形式、2-(4-异丁基-苯基)丙酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基) 苯酯、2-(6-甲氧基-萘-2-基)丙酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基) 苯酯、2-(4-异丁基-苯基)丙酸 3-(2-二甲基氨基甲基-环己-1-烯基)-苯酯、2-(6-甲氧基-萘-2-基)丙酸 3-(2-二甲基氨基甲基-环己-1-烯基)-苯酯、(RR-SS)-2-乙酰氧基-4-三氟甲基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-2-羟基-4-三氟甲基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-4-氯-2-羟基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲氧基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-2-羟基-5-硝基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-2', 4'-二氟-3-羟基-联苯-4-甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯和相应的立体异构化合物，在每种情况下它们的相应衍生物、生理上可接受的对映异构体、立体异构体、非对映体和外消旋体和它们的生理上可接受的衍生物，例如醚、酯或酰胺，和在每种情况下它们的生理上可接受的化合物，特别是它们的酸或碱加成盐和溶剂合物，例如盐酸盐。

[0039] 在一个优选的实施方案中，本发明的药物剂型含有选自 DPI-125、M6G(CE-04-410)、ADL-5859、CR-665、NRP290 和 壬二酰基双纳布啡酯 (sebacoyl dinalbuphine ester) 的阿片样物质。

[0040] 在一个优选的实施方案中，本发明的药物剂型含有选自羟吗啡酮、氢化吗啡酮、吗啡及其生理上可接受的盐的一种药理活性成分 (A) 或多种药理活性成分 (A)。

[0041] 在另一个优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 选自他喷他多、对乙酰氨基酚盐酸曲马多、阿索马多及其生理上可接受的盐。

[0042] 在仍另一个优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 选自 1, 1-(3-二甲基氨基-3-苯基五亚甲基)-6-氟-1, 3, 4, 9-四氢吡喃并 [3, 4-b] 吲哚，特别是其半柠檬酸盐；1, 1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)-五亚甲基]-1, 3, 4, 9-四氢吡喃并 [3, 4-b] 吲哚，特别是其柠檬酸盐；以及 1, 1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)五亚甲基]-1, 3, 4, 9-四氢吡喃并 [3, 4-b]-6-氟吲哚，特别是其半柠檬酸盐。这些化合物可参考例如 WO 2004/043967、WO 2005/066183。

[0043] 药理活性成分 (A) 可以以生理上可接受的盐（例如生理上可接受的酸加成盐）的形式存在。

[0044] 生理上可接受的酸加成盐包含可以通过用适当的有机酸和无机酸处理活性成分的碱形式而方便地获得的酸加成盐形式。通过用适当的有机碱和无机碱处理可将含有酸性质子的活性成分转化成其无毒性金属或胺加成盐形式。术语加成盐也包含活性成分能够形成的水合物及溶剂加成物形式。这类形式的实例为例如水合物、醇合物 (alcoholates) 等。

[0045] 药理活性成分 (A) 以治疗有效量存在于剂型内。构成治疗有效量的量根据所使用活性成分、受治疗的状况、所述状况的严重度、受治疗的患者及是否剂型被设计成立即释放或阻释而变化。用于本发明中的活性成分 (诸活性成分) 基于药物剂型的总重量的量的范围优选约 0.01 wt% 至约 95 wt%，更优选约 0.1 wt% 至约 80 wt%，甚至更优选约 1.0 wt% 至约 50 wt%，又更优选约 1.5 wt% 至约 30 wt%，以及最优选约 2.0 wt% 至 20 wt%。

[0046] 药物剂型中药理活性成分 (A) 的含量没有限制。适合用于施用的药理活性成分 (A) 的剂量优选为 0.1 mg 至 500 mg，更优选 1.0 mg 至 400 mg，甚至更优选 5.0 mg 至 300 mg，以及最优选 10 mg 至 250 mg。在一个优选的实施方案中，药物剂型中含有的药理活性成分 (A) 的总量为 0.01 至 200mg，更优选 0.1 至 190mg，仍更优选 1.0 至 180mg，又更优选 1.5 至 160mg，最优选 2.0 至 100mg，特别是 2.5 至 80mg。

[0047] 优选地，基于药物剂型的总重量，药理活性成分 (A) 的含量为 0.01 至 80wt%，更优选 0.1 至 50wt%，仍更优选 1 至 25wt%。在一个优选的实施方案中，基于药物剂型的总重量，药理活性成分 (A) 的含量为 7±6wt%，更优选 7±5wt%，仍更优选 5±4wt%、7±4wt% 或 9±4wt%，最优选 5±3wt%、7±3wt% 或 9±3wt%，特别是 5±2wt%、7±2wt% 或 9±2wt%。在另一个优选的实施方案中，基于药物剂型的总重量，药理活性成分 (A) 的含量为 11±10wt%，更优选 11±9wt%，仍更优选 9±6wt%、11±6wt%、13±6wt% 或 15±6wt%，最优选 11±4wt%、13±4wt% 或 15±4wt%，特别是 11±2wt%、13±2wt% 或 15±2wt%。在进一步优选的实施方案中，基于药物剂型的总重量，药理活性成分 (A) 的含量为 20±6wt%，更优选 20±5wt%，仍更优选 20±4wt%，最优选 20±3wt%，特别是 20±2wt%。

[0048] 在一个优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 以 7.5±5 mg、10±5 mg、20±5 mg、30±5 mg、40±5 mg、50±5 mg、60±5 mg、70±5 mg、80±5 mg、90±5 mg、100±5 mg、110±5 mg、120±5 mg、130±5 mg、140±5 mg、150±5 mg、160±5 mg、170±5 mg、180±5 mg、190±5 mg、200±5 mg、210±5 mg、220±5 mg、230±5 mg、240±5 mg、或 250±5 mg 的量包含在药物剂型中。在另一个优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 以 5±2.5 mg、7.5±2.5 mg、10±2.5 mg、15±2.5 mg、20±2.5 mg、25±2.5 mg、30±2.5 mg、35±2.5 mg、40±2.5 mg、45±2.5 mg、50±2.5 mg、55±2.5 mg、60±2.5 mg、65±2.5 mg、70±2.5 mg、75±2.5 mg、80±2.5 mg、85±2.5 mg、90±2.5 mg、95±2.5 mg、100±2.5 mg、105±2.5 mg、110±2.5 mg、115±2.5 mg、120±2.5 mg、125±2.5 mg、130±2.5 mg、135±2.5 mg、140±2.5 mg、145±2.5 mg、150±2.5 mg、155±2.5 mg、160±2.5 mg、165±2.5 mg、170±2.5 mg、175±2.5 mg、180±2.5 mg、185±2.5 mg、190±2.5 mg、195±2.5 mg、200±2.5 mg、205±2.5 mg、210±2.5 mg、215±2.5 mg、220±2.5 mg、225±2.5 mg、230±2.5 mg、235±2.5 mg、240±2.5 mg、245±2.5 mg、或 250±2.5 mg 的量包含在药物剂型中。

[0049] 优选地，药物剂型在 1 小时之后释放优选至多 60%，更优选至多 40%，又更优选至多 30%，仍更优选至多 20%，以及最优选至多 17%；在 2 小时之后优选至多 80%，更优选至多 60%，又更优选至多 50%，仍更优选至多 40%，以及最优选至多 32%；在 3 小时之后优选至多 85%，更优选至多 65%，又更优选至多 55%，仍更优选至多 48%，以及最优选至多 42%；在 4 小时之后优选至多 90%，更优选至多 75%，又更优选至多 65%，仍更优选至多 55%，以及最优选至多 49%；在 7 小时之后优选至多 95%，更优选至多 85%，又更优选至多 80%，仍更优选至多 70%，以及最优选至多 68%；在 10 小时之后优选至多 99%，更优选至多 90%，又更优选至多 88%，仍更优选

至多 83%，以及最优先至多 80%；以及在 13 小时之后优先至多 99%，更优先至多 95%，又更优先至多 93%，仍更优先至多 91%，以及最优先至多 89% 的药理活性成分 (A)。

[0050] 在一个特别优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 是他喷他多，优先其 HCl 盐，且该药物剂型适合每天施用一次或二次。在此实施方案中，药理活性成分 (A) 优先以 25 至 250 mg 的量包含在药物剂型内。

[0051] 在另一个特别优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 是羟吗啡酮，优先其 HCl 盐，且该药物剂型适合每天施用两次。在此实施方案中，该药理活性成分 (A) 优先以 5 至 40 mg 的量包含在该药物剂型中。在另一个特别优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 是羟吗啡酮，优先其 HCl 盐，且该药物剂型适合每天施用一次。在此实施方案中，药理活性成分 (A) 优先以 10 至 80 mg 的量包含在该药物剂型中。

[0052] 在另一个特别优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 是羟考酮，优先其 HCl 盐，且该药物剂型适合每天施用两次。在此实施方案中，药理活性成分 (A) 优先以 5 至 80 mg 的量包含在该药物剂型中。在另一个特别优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 是羟考酮，优先其 HCl，且该药物剂型适合每天施用一次。在此实施方案中，药理活性成分 (A) 优先以 10 至 320 mg 的量包含在该药物剂型中。

[0053] 在又一个特别优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 是氢吗啡酮，优先其 HCl，且该药物剂型适合每天施用两次。在此实施方案中，药理活性成分 (A) 优先以 2 至 52 mg 的量包含在该药物剂型中。在另一个特别优选的实施方案中，药理活性成分 (A) 是氢吗啡酮，优先其 HCl，且该药物剂型适合每天施用一次。在此实施方案中，药理活性成分 (A) 优先以 4 至 104 mg 的量包含在该药物剂型中。

[0054] 本发明的药物剂型以药理活性成分 (A) 的优异的耐久性为特征。优先地，在 40°C 和 75% 相对湿度下贮存 4 周后，药理活性成分 (A) 的含量合计为其贮存前的原始含量的至少 98.0%，更优先至少 98.5%，仍更优先至少 99.0%，又更优先至少 99.2%，最优先至少 99.4%，特别是至少 99.6%。用于测量该药物剂型中药理活性成分 (A) 的含量的合适方法是技术人员已知的。在这方面，参考欧洲药典 (Eur. Ph.) 或 USP，特别参考反相 HPLC 分析。优先地，药物剂型贮存在封闭，优先密封的容器中，其优先如实验部分中所述，最优先配有除氧剂，特别是配有甚至在低相对湿度下也有效的除氧剂。

[0055] 本发明的剂型含有在包含无机盐 (B) 的控释基质内的药理活性成分 (A)，其中，在体外条件下，所述药理活性成分 (A) 从所述基质的释放特征包含至少一个时间间隔，在所述时间间隔期间，所述释放遵循零级动力学。

[0056] 技术人员知道为了符合药物剂型的体外释放特征为零级需要满足哪些要求。其中药理活性成分的溶出量 (Q) 是测试时间 t 的函数或 $Q = f(t)$ 的动力学模型已经描述了药理活性成分从固体剂型的溶出。通常使用 $Q(t)$ 函数的一些分析定义，如零级、一级、Hixson-Crowell、Weibull、Higuchi、Baker-Lonsdale、Korsmeyer-Peppas 和 Hopfenberg 模型。其它释放参数，如溶出时间 ($t_{x\%}$)、测定时间 (t_x min)、溶出效力 (ED)、差异因子 (F1)、相似因子 (f2) 和 Rescigno 指数 (x_{i1} 和 x_{i2}) 可用于表征药理活性成分溶出 / 释放特征。

[0057] 对于本说明书的目的而言，术语“零级动力学”优先通过方程 $W_0 - W_t = K t$ 来定义，其中 W_0 是药物剂型中药理活性成分 (A) 的初始量， W_t 是在时间 t 时药物剂型中药理活性成分 (A) 的量且 K 是比例常数。将该方程除以 W_0 并简化为 $f_t = K_0 t$ ，其中 $f_t = 1 - (W_t / W_0)$

W_0), 并且 f_t 代表在时间 t 时溶出的药理活性成分 (A) 的分数, 且 K_0 代表表观溶出速率常数或零级释放常数。以这种方式, 药理活性成分 - 溶出分数对时间的图将是线性的。这种关系可以用于描述几种类型的改进释放药物剂型的溶出, 如在含有低溶解度的药理活性成分的骨架片、包衣形式、渗透系统等的情况下。遵循这种特征的药物剂型在单位时间释放相同量的药理活性成分, 并且是实现药理学延长作用的药理活性成分释放的理想方法。下列关系可以以简单的方式表达该模型: $Q_t = Q_0 + K_0 t$, 其中 Q_t 是在时间 t 内溶出的药理活性成分的量, Q_0 是在溶液中药理活性成分的初始量 (大多数情况下, $Q_0=0$), 并且 K_0 是零级释放常数 (参见, 例如, P. Costa 等人, Eur J Pharm Sci. 2001, 13(2), 123-33)。

[0058] 技术人员显而易见的是, 在实践中, 药物剂型通常不提供精确的零级释放, 特别是在释放期间的整个长度内 (即从一开始直到药物剂型中最初含有的药理活性成分 (A) 的 100% 的释放) 不提供精确的零级释放。相反, 在实践中, 可以通过这些数学模型以相当大程度的精确度描述体外释放特征, 特别是当不考虑释放的初始阶段以及结束阶段时。

[0059] 优选地, 药理活性成分 (A) 从本发明的药物剂型的体外释放特征包含时间间隔, 在该时间间隔期间, 所述释放基本上遵循零级动力学, 该时间间隔优选为释放 50±5%, 更优选 50±10%, 仍更优选 50±15%, 又更优选 50±20%, 甚至更优选 50±25%, 最优选 50±30%, 特别是 50±35% 的药理活性成分 (A) 所需的时间。例如, 释放 50±30% 的药理活性成分 (A) 所需的时间以释放 20% (例如, 2.5 小时之后) 的药理活性成分 (A) 开始, 以释放 80% (例如, 10.5 小时之后) 的药理活性成分 (A) 结束。在这样的时间间隔期间, 药理活性成分 (A) 从药物剂型的体外释放特征基本上遵循零级动力学, 即基本上是线性的。

[0060] 在一个优选的实施方案中, 药理活性成分 (A) 从药物剂型的体外释放的动力学由方程 $M_t / M_0 = k t^n$ 近似表示, 其中 t 是时间, M_t 是在时间 t 时已经释放的药理活性成分 (A) 的量, M_0 是在剂型中最初含有的药理活性成分 (A) 的总量 (即在药理活性成分暴露于释放介质之前), k 是常数, 并且 n 是释放动力学指数。优选地, 本发明的药物剂型的体外释放特征提供了相对于时间以百分比表示的阻释的曲线。对于确定的时间周期, 优选从开始或从开始后某个时间点, 如从其中已经从本发明的剂型释放 20% 的药理活性成分 (A) 的时间, 至其中已经从本发明的剂型释放 95% 的药理活性成分 (A) 的时间, 释放特征基本上是线性的。

[0061] 优选地, 在此期间所述释放遵循零级动力学 (例如, 其中图的二阶导数基本上是线性的) 的时间间隔是对于释放药物剂型中最初含有的药理活性成分 (A) 的 95 wt% 所需的总释放时间的至少 20%, 更优选至少 30%, 仍更优选至少 40%, 又更优选至少 50%, 甚至更优选至少 60%, 最优选至少 70%, 特别是至少 80%。

[0062] 优选地, 可以基于拟合至测量点的曲线的二阶导数评价“基本上线性”的边缘 (限值)。理想地, 所述二阶导数为零。然而, 优选地, 一定程度的偏差也是在本发明的“基本上线性”的含义内。优选地, 可以通过本领域技术人员已知的卡方检验定量与理想线性行为的所述偏差。优选地, 根据卡方检验确定的值为至多 2.5, 更优选至多 1.75, 仍更优选至多 1.0, 又更优选至多 0.75, 甚至更优选至多 0.5, 最优选至多 0.25, 特别是至多 0.1。

[0063] 优选地, 通过 $M_t/M_\infty = k_0 t^n$ 可以足够地描述零级体外释放动力学, 其中 M_t 和 M_∞ 分别是在时间 t 时释放的药物的量和释放的总量, n 是表明曲线形状 (profile shape) 的释放指数, 并且 k_0 是零级释放速率常数。

[0064] 在一个优选的实施方案中,当将显示零级释放动力学的总的体外释放特征的相关部分拟合至方程 $M_t/M_\infty = k_0 t$ (即,其中 $n = 1$) 时,拟合的相关系数优选为至少 0.75,更优选至少 0.80,仍更优选至少 0.85,又更优选至少 0.90,甚至更优选至少 0.925,最优选至少 0.95,特别是至少 0.975。

[0065] 在一个优选的实施方案中,零级释放速率常数 k_0 的范围为 $0.030 \pm 0.028 \text{ h}^{-1}$,更优选 $0.030 \pm 0.026 \text{ h}^{-1}$,仍更优选 $0.030 \pm 0.024 \text{ h}^{-1}$,又更优选 $0.030 \pm 0.020 \text{ h}^{-1}$,甚至更优选 $0.030 \pm 0.015 \text{ h}^{-1}$,最优选 $0.030 \pm 0.010 \text{ h}^{-1}$,特别是 $0.030 \pm 0.005 \text{ h}^{-1}$ 。在另一个优选的实施方案中,零级释放速率常数 k_0 的范围为 $0.040 \pm 0.035 \text{ h}^{-1}$,更优选 $0.040 \pm 0.030 \text{ h}^{-1}$,仍更优选 $0.040 \pm 0.025 \text{ h}^{-1}$,又更优选 $0.040 \pm 0.020 \text{ h}^{-1}$,甚至更优选 $0.040 \pm 0.015 \text{ h}^{-1}$,最优选 $0.040 \pm 0.010 \text{ h}^{-1}$,特别是 $0.040 \pm 0.005 \text{ h}^{-1}$ 。在仍另一个优选的实施方案中,零级释放速率常数 k_0 的范围为 $0.050 \pm 0.035 \text{ h}^{-1}$,更优选 $0.050 \pm 0.030 \text{ h}^{-1}$,仍更优选 $0.050 \pm 0.025 \text{ h}^{-1}$,又更优选 $0.050 \pm 0.020 \text{ h}^{-1}$,甚至更优选 $0.050 \pm 0.015 \text{ h}^{-1}$,最优选 $0.050 \pm 0.010 \text{ h}^{-1}$,特别是 $0.050 \pm 0.005 \text{ h}^{-1}$ 。在又另一个优选的实施方案中,零级释放速率常数 k_0 的范围为 $0.060 \pm 0.035 \text{ h}^{-1}$,更优选 $0.060 \pm 0.030 \text{ h}^{-1}$,仍更优选 $0.060 \pm 0.025 \text{ h}^{-1}$,又更优选 $0.060 \pm 0.020 \text{ h}^{-1}$,甚至更优选 $0.060 \pm 0.015 \text{ h}^{-1}$,最优选 $0.060 \pm 0.010 \text{ h}^{-1}$,特别是 $0.060 \pm 0.005 \text{ h}^{-1}$ 。在进一步优选的实施方案中,零级释放速率常数 k_0 的范围为 $0.070 \pm 0.035 \text{ h}^{-1}$,更优选 $0.070 \pm 0.030 \text{ h}^{-1}$,仍更优选 $0.070 \pm 0.025 \text{ h}^{-1}$,又更优选 $0.070 \pm 0.020 \text{ h}^{-1}$,甚至更优选 $0.070 \pm 0.015 \text{ h}^{-1}$,最优选 $0.070 \pm 0.010 \text{ h}^{-1}$,特别是 $0.070 \pm 0.005 \text{ h}^{-1}$ 。在仍进一步优选的实施方案中,零级释放速率常数 k_0 的范围为 $0.080 \pm 0.035 \text{ h}^{-1}$,更优选 $0.080 \pm 0.030 \text{ h}^{-1}$,仍更优选 $0.080 \pm 0.025 \text{ h}^{-1}$,又更优选 $0.080 \pm 0.020 \text{ h}^{-1}$,甚至更优选 $0.080 \pm 0.015 \text{ h}^{-1}$,最优选 $0.080 \pm 0.010 \text{ h}^{-1}$,特别是 $0.080 \pm 0.005 \text{ h}^{-1}$ 。在又进一步优选的实施方案中,零级释放速率常数 k_0 的范围为 $0.090 \pm 0.035 \text{ h}^{-1}$,更优选 $0.090 \pm 0.030 \text{ h}^{-1}$,仍更优选 $0.090 \pm 0.025 \text{ h}^{-1}$,又更优选 $0.090 \pm 0.020 \text{ h}^{-1}$,甚至更优选 $0.090 \pm 0.015 \text{ h}^{-1}$,最优选 $0.090 \pm 0.010 \text{ h}^{-1}$,特别是 $0.090 \pm 0.005 \text{ h}^{-1}$ 。在另一个优选的实施方案中,零级释放速率常数 k_0 的范围为 $0.100 \pm 0.035 \text{ h}^{-1}$,更优选 $0.100 \pm 0.030 \text{ h}^{-1}$,仍更优选 $0.100 \pm 0.025 \text{ h}^{-1}$,又更优选 $0.100 \pm 0.020 \text{ h}^{-1}$,甚至更优选 $0.100 \pm 0.015 \text{ h}^{-1}$,最优选 $0.100 \pm 0.010 \text{ h}^{-1}$,特别是 $0.100 \pm 0.005 \text{ h}^{-1}$ 。

[0066] 在一个优选的实施方案中,释放指数 n 为至少 0.65,更优选至少 0.70,仍更优选至少 0.75,又更优选至少 0.80,甚至更优选至少 0.85,最优选至少 0.90,特别是 0.95。

[0067] 本发明的药物剂型的零级释放动力学优选不依赖于在释放期间保持完整并覆盖基质组合物以使得仅仅特定的表面区域经受侵蚀的包衣。因此,从其释放活性物质的本发明的药物剂型的表面积优选不借助这样的包衣保持基本恒定。相反,本发明的药物剂型的零级释放动力学优选基于基质(其中所述药理活性成分(A)嵌入基质中)的性质,使得惰性包衣可以完全省略。因此,尽管可以用常规包衣材料如聚乙烯醇包衣本发明的药物剂型,其优选不用惰性包衣材料包衣,所述惰性包衣材料用于永久覆盖剂型的外表面的主要部分从而允许药物仅仅通过预定的、未包衣部分释放的目的。因此,在一个优选的实施方案中,本发明的药物剂型是未包衣的,或者它是用基本上覆盖剂型的完整外表面但不留下某些未包衣的部分的包衣材料包衣的。

[0068] 本发明的药物剂型包含无机盐 (B)。

[0069] 在一个优选的实施方案中, 药物剂型包含单一无机盐 (B)。

[0070] 在另一个优选的实施方案中, 药物剂型包含两种或更多种无机盐 (B) 的混合物。当本发明的药物剂型含有两种不同的无机盐 (B), 例如三磷酸五钠和碳酸钠时, 其相对重量比的范围优选为 8:1 至 1:8, 更优选 7:1 至 1:7, 仍更优选 6:1 至 1:6, 又更优选 5:1 至 1:5, 甚至更优选为 4:1 至 1:4, 最优选 3:1 至 1:3, 特别是 2:1 至 1:2。

[0071] 在另一个优选的实施方案中, 药物剂型包含两种无机盐 (B) 的混合物。当本发明的药物剂型含有两种不同的无机盐 (B), 例如三磷酸五钠和碳酸钠时, 在 5°C 和 25°C 的贮存稳定性显著增加。就此而言, 与仅含有一种无机盐 (例如碳酸钠) 的药物剂型相比, 所述药物剂型中含有的维生素 E 的含量的降低更慢, 并且与在测试贮存稳定性之前记录的释放特征相比, 药理活性成分 (A) 的释放特征没有变化。

[0072] 优选地, 无机盐 (B) 是具有至多 3、优选至多 2、更优选至多 1、仍更优选至多 0、特别是至多 -1 的 pK_A 值的强无机酸的盐, 优选碱金属或碱土金属盐。如果所述无机酸是多质子酸, 优选至少一个质子满足上述要求。

[0073] 优选地, 无机盐 (B) 是碳酸 (H_2CO_3)、磷酸 (H_3PO_4)、亚磷酸 (H_3PO_3)、焦磷酸 ($H_4P_2O_7$) 或三磷酸 ($H_5P_3O_{10}$) 的盐, 优选其碱金属盐和 / 或碱土碱金属盐和 / 或氢化物盐。

[0074] 优选地, 无机盐 (B) 选自碱金属碳酸盐 (例如, Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 $NaKCO_3$)、碱土金属碳酸盐 (例如, $MgCO_3$ 、 $CaCO_3$)、碱金属碳酸氢盐 (例如, $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$)、碱土金属碳酸氢盐 (例如, $Mg(HCO_3)_2$ 、 $Ca(HCO_3)_2$)、碱金属磷酸盐 (例如, Na_3PO_4 、 Na_2KPO_4 、 NaK_2PO_4 、 K_3PO_4)、碱土金属磷酸盐 (例如, $Mg_3(PO_4)_2$ 、 $Ca_3(PO_4)_2$)、碱金属焦磷酸盐 (例如, $Na_4P_2O_7$ 、 $Na_3KP_2O_7$ 、 $Na_2K_2P_2O_7$ 、 $NaK_3P_2O_7$ 、 $K_4P_2O_7$)、碱土金属焦磷酸盐 (例如, $Mg_2P_2O_7$ 、 $CaMgP_2O_7$ 、 $Ca_2P_2O_7$)、五碱金属三 (多) 磷酸盐 (三元碱金属三磷酸盐) (例如, $Na_5P_3O_{10}$ 、 $Na_4KP_3O_{10}$ 、 $Na_3K_2P_3O_{10}$ 、 $Na_2K_3P_3O_{10}$ 、 $NaK_4P_3O_{10}$ 、 $K_5P_3O_{10}$ 、 $Na_4KP_3O_{10}$)、碱金属磷酸氢盐 (例如, Na_2HPO_4 、 $NaKHPO_4$ 、 K_2HPO_4)、碱土金属磷酸氢盐 (例如, $MgHPO_4$ 、 $CaHPO_4$)、碱金属磷酸二氢盐 (例如, NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4)、碱土金属磷酸二氢盐 (例如, $Mg(H_2PO_4)_2$ 、 $Ca(H_2PO_4)_2$)。

[0075] 优选地, 所述无机盐 (B) 是碳酸钠或三磷酸五钠或它们的混合物。

[0076] 已令人惊讶地发现, 与不含有无机盐 (B) 的比较剂型相比, 无机盐 (B) 可以进一步延长药物剂型的释放特征。

[0077] 在一个优选的实施方案中, 基于药物剂型的总重量, 无机盐 (B) 的含量合计为 1 至 80 wt%, 更优选 5 至 70 wt%, 仍更优选 12 至 60 wt%, 又更优选 17 至 50 wt%, 最优选 25 至 45 wt%, 以及特别是 29 至 41 wt%。

[0078] 在一个优选的实施方案中, 基于药物剂型的总重量, 无机盐 (B) 的含量的范围为 30 ± 9 wt%, 更优选 30 ± 8 wt%, 仍更优选 30 ± 7 wt%, 又更优选 30 ± 6 wt%, 最优选 30 ± 5 wt%, 以及特别是 30 ± 2.5 wt%。

[0079] 在另一个优选的实施方案中, 基于药物剂型的总重量, 无机盐 (B) 的含量的范围为 40 ± 9 wt%, 更优选 40 ± 8 wt%, 仍更优选 40 ± 7 wt%, 又更优选 40 ± 6 wt%, 最优选 40 ± 5 wt%, 以及特别是 40 ± 2.5 wt%。

[0080] 已令人惊讶地发现, 当添加大量的无机盐 (B) 时, 本发明的 (抗破碎的) 药物剂型的机械性质, 特别是其增加的断裂强度没有减弱。这是特别令人惊讶的, 因为人们将预期,

仅在借助合适量的合适的聚合物并在适当条件下(通常为压力和热)加工才可以实现高断裂强度。然而无机盐(B)不是聚合物。

[0081] 仍进一步地,已令人惊讶地发现,无机盐(B)可以影响包含聚环氧烷(C)的控释基质的释放特征,尽管在本发明的药物剂型的情况下,所述聚环氧烷(C)为总的药物剂型提供至少500 N的断裂强度。有迹象表明,在没有呈现至少500 N的断裂强度的常规亲水性整体聚合物基质中,基质溶胀、基质硬化、经由电解质相互作用的基质脚手架化(matrix scaffolding)和不断变化的周围致密化在电解质诱导的组成异质性中发挥核心作用。令人惊讶的是,这样的过程也似乎发生在本发明的剂型中,尽管人们将预期由于特定的机械性质导致的完全不同的行为。

[0082] 此外,可以用显著减少量的方法步骤生产所述药物剂型,而不损失抗破碎能力。

[0083] 此外,已令人惊讶地发现,药物剂型的体外释放特征可以基本上不依赖于pH值。优选地,药物剂型的体外释放特征在pH 1至pH 7的范围内遵循零级动力学。

[0084] 在一个优选的实施方案中,无机盐(B)均匀地分布于本发明的药物剂型中。优选地,药理活性成分(A)和无机盐(B)紧密均匀地分布于药物剂型中,使得药物剂型不含任何如下部分:在所述部分中,药理活性成分(A)在不存在无机盐(B)的情况下存在,或无机盐(B)在不存在药理活性成分(A)的情况下存在。

[0085] 当药物剂型被膜包衣时,无机盐(B)优选均匀地分布于药物剂型的核心,即该膜包衣优选不含有无机盐(B)。

[0086] 本发明的药物剂型含有聚环氧烷(C)。存在活性成分(A),其优选地被嵌入包含所述聚环氧烷以及无机盐(B)的控释基质内。

[0087] 优选地,聚环氧烷(C)选自聚亚甲基氧化物(polyethylene oxide)、聚环氧乙烷和聚环氧丙烷、或它们的共聚物或混合物。

[0088] 聚环氧烷(C)的重量平均分子量(M_w)、优选还有粘度平均分子量(M_n)为至少200,000g/mol或至少500,000 g/mol,优选至少1,000,000 g/mol或至少2,500,000 g/mol,更优选约1,000,000 g/mol至约15,000,000 g/mol,以及最优选约5,000,000 g/mol至约10,000,000 g/mol。测定 M_w 和 M_n 的合适方法是本领域技术人员已知的。优选通过流变学测量法测定 M_n ,而可通过凝胶渗透色谱法(GPC)测定 M_w 。

[0089] 优选地,基于药物剂型的总重量,聚环氧烷(C)的含量范围为20至99wt%,更优选25至95wt%,仍更优选30至90wt%,又更优选30至85wt%,最优选30至80wt%,特别是30至75wt%或45至70wt%。基于药物剂型的总重量,聚环氧烷的含量为至少20wt%,优选至少25wt%,更优选至少30wt%,仍更优选至少35wt%,特别是至少40wt%。

[0090] 在一个优选的实施方案中,聚环氧烷(C)的总含量的范围为25±5wt%。在另一个优选的实施方案中,聚环氧烷(C)的总含量的范围为35±15wt%,更优选35±10wt%,特别是35±5wt%。在仍另一个优选的实施方案中,聚环氧烷(C)的总含量的范围为45±20wt%,更优选45±15wt%,最优选45±10wt%,特别是45±5wt%。在又另一个优选的实施方案中,聚环氧烷(C)的总含量的范围为55±20wt%,更优选55±15wt%,最优选55±10wt%,特别是55±5wt%。在进一步优选的实施方案中,聚环氧烷(C)的总含量的范围为65±20wt%,更优选65±15wt%,最优选65±10wt%,特别是65±5wt%。在仍进一步优选的实施方案中,聚环氧烷(C)的总含量的范围为75±20wt%,更优选75±15wt%,最优选75±10wt%,特别是

75±5wt%。在仍进一步优选的实施方案中，聚环氧烷 (C) 的总含量的范围为 80±15wt%，更优选 80±10wt%，最优选 80±5wt%。

[0091] 聚环氧烷 (C) 可包含具有特定平均分子量的单一聚环氧烷，或者不同的聚合物，如两种、三种、四种或五种聚合物（例如具有相同化学性质但不同平均分子量的聚合物、具有不同化学性质但相同平均分子量的聚合物或具有不同化学性质以及不同分子量的聚合物）的混合物（共混物）。

[0092] 对于本说明书的目的而言，聚烷撑二醇 (polyalkylene glycol) 具有至多 20,000 g/mol 的分子量，而聚环氧烷具有大于 20,000 g/mol 的分子量。在一个优选的实施方案中，药物剂型中含有的所有聚环氧烷的所有分子量的重量平均值为至少 200,000 g/mol。因此，在测定聚环氧烷 (C) 的重量平均分子量时，聚烷撑二醇（如果有的话）优选不计入考虑。

[0093] 在一个优选的实施方案中，聚环氧烷 (C) 均匀分布在本发明的药物剂型中。优选地，药理活性成分 (A) 和聚环氧烷 (C) 密切均匀地分布在药物剂型中，使得药物剂型不含有任何如下部分：其中，药理活性成分 (A) 在不存在聚环氧烷 (C) 的情况下存在，或其中聚环氧烷 (C) 在不存在药理活性成分 (A) 的情况下存在。

[0094] 当药物剂型被膜包衣时，聚环氧烷 (C) 优选均匀地分布在该药物剂型的核心中，即膜包衣优选不含有聚环氧烷 (C)。尽管如此，所述膜包衣当然可含有一种或多种聚合物，然而它们优选不同于核心中含有的聚环氧烷 (C)。

[0095] 聚环氧烷 (C) 可以与一种或多种不同聚合物组合，所述聚合物选自聚环氧烷，优选聚亚甲基氧化物、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷；聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯基吡咯烷酮、聚(烷基)丙烯酸酯、聚(羟基脂肪酸)，例如聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯) (Biopol[®])、聚(羟基戊酸)；聚己内酯、聚乙烯醇、聚酯酰胺、聚丁二酸乙二酯 (polyethylene succinate)、聚内酯、聚乙交酯、聚氨酯、聚酰胺、聚交酯、聚缩醛（例如任选具有修饰侧链的多糖）、聚交酯/乙交酯、聚内酯、聚乙交酯、聚原酸酯、聚酐、聚乙二醇和聚对苯二甲酸丁二酯的嵌段聚合物 (Polyactive[®])、聚酐 (Polifeprosan)、它们的共聚物、它们的嵌段共聚物和至少两种所述聚合物的混合物或具有上述特征的其它聚合物。

[0096] 优选地，聚环氧烷 (C) 的分子量分散度 M_w/M_n 的范围为 2.5±2.0，更优选 2.5±1.5，仍更优选 2.5±1.0，又更优选 2.5±0.8，最优选 2.5±0.6，特别是 2.5±0.4。

[0097] 聚环氧烷 (C) 优选具有以下的在 25°C 下的粘度：使用 RVF 型 Brookfield 粘度计 (2 号心轴 / 转速 2 rpm) 在 5wt% 水溶液中测得的 30 至 17,600 cP，更优选 55 至 17,600 cP，仍更优选 600 至 17,600 cP，最优选 4,500 至 17,600 cP；使用所述粘度计 (1 或 3 号心轴 / 转速 10 rpm) 在 2wt% 水溶液中测得的 400 至 4,000 cP，更优选 400 至 800 cP 或 2,000 至 4,000 cP；或使用所述粘度计 (2 号心轴 / 转速 2 rpm) 在 1wt% 水溶液中测得的 1,650 至 10,000 cP，更优选 1,650 至 5,500 cP，5,500 至 7,500 cP 或 7,500 至 10,000 cP。

[0098] 在一个优选的实施方案中，聚环氧烷 (C) 与无机盐 (B) 的相对重量比的范围为 20:1 至 0.1:1，更优选 15:1 至 0.25:1，仍更优选 10:1 至 0.4:1，又更优选 5:1 至 0.5:1，最优选 3:1 至 0.75:1，以及特别是 1.6:1 至 0.85:1。在一个优选的实施方案中，药物剂型中聚环氧烷 (C) 的含量超过无机盐 (B) 的含量。在另一个优选的实施方案中，药物剂型中无机盐 (B) 的含量超过聚环氧烷 (C) 的含量。

[0099] 优选地，聚环氧烷 (C) 与药理活性成分 (A) 的相对重量比为至少 0.5:1，更优选至少 1:1、至少 2:1、至少 3:1、至少 4:1、至少 5:1、至少 6:1、至少 7:1、至少 8:1 或至少 9:1；仍更优选至少 10:1 或至少 15:1，又更优选至少 20:1，最优选至少 30:1，特别是至少 40:1。在一个优选的实施方案中，聚环氧烷 (C) 与药理活性成分 (A) 的相对重量比的范围为 3:1 至 50:1，更优选 3:1 至 40:1，特别是 3:1 至 30:1。

[0100] 除了药理活性成分 (A)、无机盐 (B) 和聚环氧烷 (C) 之外，本发明的药物剂型可以含有其它成分，例如一种或多种常规药物赋形剂（诸药物赋形剂），例如填充剂、助流剂、粘合剂、成粒剂、防结块剂、润滑剂、矫味剂、染料和 / 或防腐剂。

[0101] 优选地，药物剂型还包含增塑剂。增塑剂改善聚环氧烷 (C) 和任选地还有无机盐 (B) 的可加工性。优选的增塑剂是聚烷撑二醇，如聚乙二醇、三醋汀、脂肪酸、脂肪酸酯、蜡和 / 或微晶蜡。特别优选的增塑剂是聚乙二醇，如 PEG 6000。

[0102] 优选地，基于药物剂型的总重量，增塑剂的含量为 0.1 至 25wt%，更优选 0.5 至 22.5wt%，仍更优选 1.0 至 20wt%，又更优选 2.5 至 17.5wt%，最优选 5.0 至 15wt%，特别是 7.5 至 12.5wt%。

[0103] 在一个优选的实施方案中，增塑剂是基于药物剂型的总重量的含量范围为 10±8wt%，更优选 10±6wt%，仍更优选 10±5wt%，又更优选 10±4wt%，最优选 10±3wt%，特别是 10±2wt% 的聚烷撑二醇。

[0104] 在另一个优选的实施方案中，增塑剂是基于药物剂型的总重量的含量范围为 15±8wt%，更优选 15±6wt%，仍更优选 15±5wt%，又更优选 15±4wt%，最优选 15±3wt%，特别是 15±2wt% 的聚烷撑二醇。

[0105] 在一个优选的实施方案中，聚环氧烷 (C) 与聚烷撑二醇的相对重量比的范围为 4.2±2 : 1，更优选 4.2±1.5 : 1，仍更优选 4.2±1 : 1，又更优选 4.2±0.5 : 1，最优选 4.2±0.2 : 1，特别是 4.2±0.1 : 1。这种比率满足相对较高的聚环氧烷 (C) 含量和良好可挤出性的要求。

[0106] 当由通过切割挤出束 (extrude strand) 而获得的切片制备该剂型时，该切片的重量决定所得剂型的重量。这些切片的显著重量变化导致剂型与目标重量的一致的重量偏差。切片的重量变化显著地取决于挤出束的表面性质。具有完全光滑表面的束能够产生呈现低重量变化的切片。相反，波纹或鲨鱼皮状的束产生表现出较大重量变化且由此增加次品数的切片。已经令人惊讶地发现，可通过聚环氧烷 : 聚烷撑二醇重量比影响挤出束的表面性质。

[0107] 优选地，药物剂型进一步包含抗氧化剂。合适的抗氧化剂包括抗坏血酸、丁基羟基苯甲醚 (BHA)、丁羟基茴香醚 (BHT)、抗坏血酸的盐、硫代甘油、亚磷酸、维生素 C、维生素 E 及其衍生物、苯甲酸松柏酯、去甲二氢愈创木酸 (nordihydroguajaretic acid)、没食子酸酯 (gallus acid esters)、亚硫酸氢钠，特别优选丁基羟甲苯或丁基羟基茴香醚和 α - 生育酚。优选以相对于药物剂型的总重量的 0.01 至 10 wt%、优选 0.03 至 5 wt% 的量使用抗氧化剂。

[0108] 在一个优选的实施方案中，药物剂型进一步包含酸，优选柠檬酸。酸的量优选 0.01 至约 20 wt%，更优选 0.02 至约 10 wt%，以及最优选 0.05 至约 5 wt%。

[0109] 在一个优选的实施方案中，药物剂型含有天然、半合成或合成蜡。软化点为至少

50°C, 更优选 60°C 的蜡是优选的。巴西棕榈蜡和蜂蜡是特别优选的, 特别是巴西棕榈蜡。

[0110] 在一个优选的实施方案中, 药物剂型进一步包含另一种聚合物, 其优选选自纤维素酯和纤维素醚, 特别是羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。其它聚合物, 优选羟丙基甲基纤维素的量的范围优选 0.1 wt% 至约 30 wt%, 更优选 1.0 wt% 至约 20 wt%, 以及最优选 2.0 wt% 至约 15 wt%。

[0111] 在另一个优选的实施方案中, 本发明的药物剂型除了聚环氧烷 (C) 和任选的聚乙二醇之外不含有任何其它聚合物。

[0112] 本发明的药物剂型优选口服剂型, 特别是片剂。但是, 也可以经由不同途径施用该药物剂型, 因此, 该药物剂型可以可替代地适用于经含服、舌下 (lingual)、直肠或阴道给药。植入物也是可能的。

[0113] 优选地, 该药物剂型为整体的 (monolithic)。优选地, 该药物剂型不是薄膜形式, 也不是多颗粒形式。

[0114] 在一个优选的实施方案中, 本发明的药物剂型为圆形片剂。此实施方案的片剂优选具有约 1 mm 至约 30 mm, 特别地约 2 mm 至约 25 mm, 更特别地约 5 mm 至约 23 mm, 甚至更特别地约 7 mm 至约 13 mm 的直径; 以及具有约 1.0 mm 至约 12 mm, 特别地约 2.0 mm 至约 10 mm, 甚至更特别地 3.0 mm 至约 9.0 mm, 甚至更特别地约 4.0 mm 至约 8.0 mm 的厚度。

[0115] 在另一个优选的实施方案中, 本发明的药物剂型是长椭圆形片剂。此实施方案的片剂优选具有约 1 mm 至约 30 mm, 特别地约 2 mm 至约 25 mm, 更特别地约 5 mm 至约 23 mm, 甚至更特别地约 7 mm 至约 20 mm 的纵长延伸 (纵向延伸); 以及约 1.0 mm 至约 12 mm, 特别地约 2.0 mm 至约 10 mm, 甚至更特别地 3.0 mm 至约 9.0 mm, 甚至更特别地约 4.0 mm 至约 8.0 mm 的厚度。

[0116] 本发明的药物剂型优选具有 0.01 至 1.5 g, 更优选 0.05 至 1.2 g, 仍更优选 0.1 至 1.0 g, 又更优选 0.2 至 0.9 g, 以及最优选 0.25 至 0.8 g 的重量。

[0117] 优选通过热成形方法 (优选通过热熔挤出方法) 制备本发明的药物剂型, 尽管也可以使用其它热成形方法制备本发明的药物剂型, 如在第一步骤中在高温压模塑或加热通过常规压缩制备的片剂并随后在第二步骤中加热至在该片剂中的聚合物的软化温度以上来形成硬片剂。在这方面, 热成形是指物料在施热后被成形或模塑。在一个优选的实施方案中, 该药物剂型通过热熔挤出热成形。

[0118] 在一个优选的实施方案中, 通过热熔挤出, 优选借助双螺杆挤出机制备药物剂型。熔融挤出优选提供熔融挤出束, 所述熔融挤出束优选被切割成单块, 然后被压缩并形成片剂。在这方面, 术语 “片剂” 优选不是被理解为通过粉末或颗粒的压缩所制备的剂型 (压缩物 (compressi)), 而应当被理解为成形的挤出物。优选地, 借助模具和冲头, 优选从通过熔融挤出而获得的单块物料实现压缩。如果经由熔融挤出而获得, 优选用呈现室温 (即, 20 至 25°C 的温度) 的单块物料进行压缩步骤。通过挤出获得的束可以照此进行压缩步骤或者可以在压缩步骤之前切割。可通过常规技术例如使用旋转刀片或压缩空气进行这种切割。可替换地, 可以如 EP-A 240 906 中所述通过使挤出物通过两个反向旋转的研光辊之间并直接成形为片剂而进行成形。当然也可以在仍然温热时 (即在挤出步骤之后差不多立即时) 使挤出束经历压缩步骤或切割步骤。优选借助双螺杆挤出机进行挤出。

[0119] 本发明的药物剂型可以任选地部分或完全地提供有常规包衣。优选使用常规膜包

衣组合物对本发明的剂型进行膜包衣。特别优选地，本发明的剂型完全不包衣或完全包衣，但不部分包衣。

[0120] 合适的包衣材料是可商购的，例如以商标 Opadry[®] 和 Eudragit[®]。

[0121] 合适的材料的实例包括纤维素酯和纤维素醚，如甲基纤维素 (MC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟乙基纤维素 (HEC)、羧甲基纤维素钠 (Na-CMC)、乙基纤维素 (EC)、乙酸邻苯二甲酸纤维素 (CAP)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)；聚(甲基)丙烯酸酯，如氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物；乙烯基聚合物，如聚乙烯基吡咯烷酮、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯；和天然成膜剂，如虫胶。

[0122] 在一个特别优选的实施方案中，该包衣是水溶性的。在一个优选的实施方案中，该包衣是基于聚乙烯醇，如部分水解的聚乙烯醇，并可另外含有聚乙二醇，如聚乙二醇 3350，和 / 或色素。在另一个优选的实施方案中，该包衣是基于羟丙基甲基纤维素，优选粘度为 3 至 15 mPas 的 2910 型羟丙基甲基纤维素。

[0123] 该包衣可以抗胃液并随释放环境的 pH 值的变化而溶解。借助这种包衣，可以确保本发明的药物剂型未溶解地通过胃并仅在肠中释放活性成分。抗胃液的包衣优选在 5 至 7.5 的 pH 值溶解。用于活性成分的迟释和用于抗胃液包衣的应用的相应材料和方法是本领域技术人员已知的（例如从“Coated Pharmaceutical dosage forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials”，Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 第 1 版，1998, Medpharm Scientific Publishers 中）。

[0124] 该包衣也可被应用，例如，以改善剂型的美观印象和 / 或味道及易于吞咽性。本发明剂型的包衣也可以服务于其它目的，例如改善稳定性及保存期限。合适的包衣制剂包含成膜聚合物（如聚乙烯醇或羟丙基甲基纤维素，例如羟丙基甲基纤维素）、增塑剂（如二醇，例如丙二醇或聚乙二醇）、遮光剂（如二氧化钛）以及膜平滑剂（如滑石）。合适的包衣溶剂为水以及有机溶剂。有机溶剂的实例为醇类（例如乙醇或异丙醇）、酮类（例如丙酮）或卤代烃类（例如二氯甲烷）。任选地，包衣可以含有治疗有效量的一种或多种活性成分以提供所述活性成分 (A) 的立即释放以及因此由所述活性成分 (A) 治疗的症状的立即缓解。优选通过首先制备核心以及随后利用常规技术（如在包衣锅内进行包衣）包衣所述核心来制备本发明的包衣剂型。

[0125] 根据本发明，存在活性成分 (A)，其优选被嵌入包含无机盐 (B) 和聚环氧烷 (C) 的控释基质内。

[0126] 活性成分从口服剂型的控释是本领域技术人员已知的。对于本说明书的目的而言，控释包括迟释、阻释、缓释、延长释放、延长释药等。

[0127] 根据本发明，控释或延长释药被理解为优选是指一种释放特征，其中药理活性成分 (A) 经相对较长时期释放并具有降低的摄入频率（为了延长治疗作用的目的）。优选地，术语“延长释药”的含义依据药物剂型的释放特征命名法的欧洲指南 (CHMP)。这特别通过口服施用而实现。根据本发明，术语“至少部分迟释或延长释药”涵盖确保其中所含的阿片样物质 (A) 的改进释放的任何药物剂型。该药物剂型优选包含包衣或未包衣的药物剂型，

其为有意改变释放速率或释放位置而采用特定辅助物质、通过特定方法或通过两种可能的选择的组合制成。

[0128] 在本发明的药物剂型的情况下,可以例如按照下述改变控释形式的释放时间特征:延长释放 (extended release)、重复作用释放 (repeat action release)、延长释药 (prolonged release) 和缓释 (sustained release)。

[0129] 对于本说明书的目的而言,“控释”优选是指其中通过制剂的类型和组成控制活性成分随时间释放的产品。对于本说明书的目的而言,“延长释放”优选是指其中将活性成分的释放延迟有限的滞后时间,此后释放不受阻碍的产品。对于本说明书的目的而言,“重复作用释放”优选是指其中最初释放第一部分活性成分,接着至少另一部分的活性成分被随后释放的产品。对于本说明书的目的而言,“延长释药”优选是指其中在施用后活性成分从制剂中释放的速率已随时间经过而降低,以保持治疗活性、降低毒性效应或为了一些其它治疗目的的产品。对于本说明书的目的而言,“缓释”优选是指配制药物使得其在长时间内稳定释放到体内并由此降低给药频率的方式。关于进一步细节,可以参考例如 K. H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 第 6 版, WVG Stuttgart, 1999; 和欧洲药典 (Eur. Ph.)。

[0130] 优选地,在生理条件下,本发明的药物剂型在 30 分钟后已释放 0.1 至 75%,在 240 分钟后已释放 0.5 至 95%,在 480 分钟后已释放 1.0 至 100% 并且在 720 分钟后已释放 2.5 至 100% 的药理活性成分 (A)。另一些优选的释放特征 R₁ 至 R₆ 概括在下表中 [所有数据以释放的药理活性成分 (A) 的 wt% 为单位] :

时间	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
60min	0-30	0-50	0-50	15-25	20-30	20-50
120min	0-40	0-75	0-75	25-40	35-50	40-75
240min	3-55	3-95	10-95	40-70	55-75	60-95
480min	10-65	10-100	35-100	60-90	80-95	80-100
720min	20-75	20-100	55-100	70-100	90-100	90-100
960min	30-88	30-100	70-100	>80	95-100	
1440min	50-100	50-100	>90			
2160min	>80	>80				

[0131] 另一些优选的释放特征 R₁ 至 R₆ 概括在下表中 [所有数据以释放的药理活性成分 (A) 的 wt% 为单位] :

时间	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂
30min	17.5±7.5	17.5±6.5	17.5±5.5	17.5±4.5	17.5±3.5	17.5±2.5
60min	27.0±8.0	27.0±7.0	27.0±6.0	27.0±5.0	27.0±4.0	27.0±3.0
120min	41.5±9.5	41.5±8.5	41.5±7.5	41.5±6.5	41.5±5.5	41.5±4.5
240min	64.5±12.5	64.5±11.5	64.5±10.5	64.5±9.5	64.5±8.5	64.5±7.5
480min	88.0±12.0	88.0±11.0	88.0±10.0	88.0±9.0	88.0±8.0	88.0±7.0
720min	96.0±9.0	96.0±8.0	96.0±7.0	96.0±6.0	96.0±5.0	96.0±4.0
840min	97.5±7.5	97.5±6.5	97.5±5.5	97.5±4.5	97.5±3.5	97.5±2.5

[0132] 优选地,本发明的药物剂型的释放特征是在贮存时,优选在高温贮存时,例如在 40°C 下在密封容器中贮存 3 个月时是稳定的。在这方面,“稳定”是指在将初始释放特征与贮存后释放特征比较时,在任何给定时间点,释放特征相互偏离不超过 20%,更优选不超过 15%,仍更优选不超过 10%,又更优选不超过 7.5%,最优选不超过 5.0%,特别是不超过 2.5%。

[0133] 优选地,在体外条件下,该药物剂型在 0.5 小时后已释放 1.0 至 35wt%,在 1 小时

后已释放 5.0 至 45wt%，在 2 小时后已释放 10 至 60wt%，在 4 小时后已释放至少 15wt%，在 6 小时后已释放至少 20wt%，在 8 小时后已释放至少 25wt% 和在 12 小时后已释放至少 30wt% 的最初包含在该药物剂型中的药理活性成分 (A)。

[0134] 合适的体外条件是技术人员已知的。在这方面可以参考例如欧洲药典。优选地，在下列条件下测量释放特征：配有沉锤 (sinker) 的桨装置，75 rpm, 37±5°C, 600 毫升模拟肠液 (pH 6.8 (磷酸盐缓冲液) 或 pH 4.5)。在一个优选的实施方案中，将桨的转速提高至 100 rpm。

[0135] 在一个优选的实施方案中，本发明的药物剂型适合每天施用一次。在另一个优选的实施方案中，本发明的药物剂型适合每天施用两次。在再一个优选的实施方案中，本发明的药物剂型适合每天施用三次。

[0136] 对于本说明书的目的而言，“每天两次”是指在各次施用之间相等或接近相等的时间间隔，即约每 12 小时，或不同时间间隔，例如 8 和 16 小时，或 10 和 14 小时。

[0137] 对于本说明书的目的而言，“每天三次”是指在各次施用之间相等或接近相等的时间间隔，即约每 8 小时，或不同时间间隔，例如 6、6 和 12 小时，或 7、7 和 10 小时。

[0138] 优选地，本发明的药物剂型在 5 小时之后释放至多 99%，更优选至多 90%，仍更优选至多 75%，以及最优选至多 60% 的活性成分 (A)。

[0139] 无机盐 (B) 优选是亲水性的，意指包含无机盐 (B) 和聚环氧烷 (C) 的基质在施用后与水性流体接触时倾向于溶胀，并且优选产生粘性的调节药理活性成分释放的凝胶层。

[0140] 在一个优选的实施方案中，包含无机盐 (B) 和聚环氧烷 (C) 的基质含有如下量的无机盐 (B)：与因此等同的、比较性的药物剂型（其中用对应量的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或乳糖取代无机盐 (B)）相比，在体外条件下，活性成分 (A) 的释放被额外地阻延，并且所述药理活性成分 (A) 从所述基质的释放特征包含至少一个时间间隔，在所述时间间隔期间，所述释放遵循零级动力学。

[0141] 在特别优选的实施方案中，

- 将药物剂型热成形，优选通过热熔挤出；和 / 或
- 药物剂型呈现至少 1500 N 的断裂强度；和 / 或
- 药物剂型适合每天施用一次、两次或三次；和 / 或
- 药理活性成分 (A) 选自阿片样物质和阿片制剂；和 / 或
- 无机盐 (B) 的含量范围为 2.0 wt% 至 50 wt%；和 / 或
- 聚环氧烷 (C) 选自具有至少 500,000 g/mol、更优选 1,000,000 g/mol 至 10,000,000 g/mol 的重量平均分子量 (M_w) 的聚亚甲基氧化物、聚环氧乙烷和聚环氧丙烷，或其共聚物或混合物；和 / 或
- 聚环氧烷 (C) 的含量为剂型总重量的至少 30 wt%。

[0142] 在一个优选的实施方案中，本发明的药物剂型不含刺激鼻道和 / 或咽头的物质，即在经由鼻道和 / 或咽头施用时造成对患者而言如此不愉快以致他 / 她不想或不能继续施用的身体反应（例如烧灼）或在生理上阻碍相应活性成分的摄取（例如由于提高的鼻分泌或喷嚏）的物质。刺激鼻道和 / 或咽头的物质的进一步实例是造成烧灼、发痒、打喷嚏的冲动、增加分泌物的形成或至少两种这些刺激的组合的那些。常规使用的相应物质及其量是本领域技术人员已知的。刺激鼻道和 / 或咽头的一些物质相应地基于辛辣物质 (hot

substance) 药理活性成分的一种或多种成分或一种或多种植物部分。相应的辛辣物质药理活性成分本身是本领域技术人员已知的并例如描述在 Prof. Dr. Hildebert Wagner 的 "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe", 第 2 次修订版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, 第 82 页等中。相应的描述经此引用并入本文中并被视为本公开的一部分。

[0143] 此外, 本发明的药物剂型优选不含药理活性成分 (A) 的拮抗剂, 优选不含精神药品的拮抗剂, 特别是不含阿片样物质 (A) 的拮抗剂。适合给定药理活性成分 (A) 的拮抗剂是本领域技术人员已知的并可以如此或以相应的衍生物, 特别是酯或醚的形式存在, 或在每种情况下以相应的生理上可接受的化合物的形式, 特别是以其盐或溶剂合物的形式存在。本发明的药物剂型优选不含选自如下的拮抗剂: 纳洛酮 (naloxone)、纳曲酮 (naltrexone)、纳美芬 (nalmefene)、纳立德 (nalide)、纳美酮 (nalmexone)、烯丙吗啡 (nalorphine) 或纳布芬 (naluphine), 在每种情况下任选以相应的生理上可接受的化合物的形式, 特别是碱、盐或溶剂合物的形式; 并且不含安定药, 例如选自如下的化合物: 氟哌啶醇 (haloperidol)、异丙嗪 (promethazine)、氟奋乃静 (fluphenazine)、奋乃静 (perphenazine)、左美丙嗪 (levomepromazine)、硫利达嗪 (thioridazine)、培拉嗪 (perazine)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、氯丙硫蒽 (chlorprothixine)、珠氯噻醇 (zuclopentixol)、氟哌噻吨 (flupentixol)、丙硫喷地 (prothipendyl)、佐替平 (zotepine)、苯哌利多 (benperidol)、匹泮哌隆 (pipamperone)、美哌隆 (melperone) 和溴哌醇 (bromperidol)。

[0144] 本发明的药物剂型还优选不含催吐剂。催吐剂是本领域技术人员已知的并可以如此或以相应的衍生物, 特别是酯或醚的形式存在, 或在每种情况下以相应的生理上可接受的化合物的形式, 特别是以其盐或溶剂合物的形式存在。本发明的药物剂型优选不含基于吐根树 (ippecacuanha (ippecac)) 的根的一种或多种成分的催吐剂, 例如基于如例如 Prof. Dr. Hildebert Wagner 的 "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe", 第 2 次修订版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982 中所述的成分吐根碱的催吐剂。相应的文献描述经此引用并入本文中并被视为本公开的一部分。本发明的药物剂型优选也不含阿扑吗啡作为催吐剂。

[0145] 最后, 本发明的药物剂型优选也不含苦味物质。苦味物质和有效用量可见于 US-2003/0064099 A1, 其相应的公开内容应视为本申请的公开内容并经此引用并入本文。苦味物质的实例是芳香油, 如薄荷油、桉树油、苦杏仁油、薄荷醇、果实芳香物质、来自柠檬、柑橘、酸柚、葡萄柚的芳香物质或它们的混合物和 / 或地那铵苯甲酸盐。

[0146] 本发明的药物剂型因此优选不含刺激鼻道和 / 或咽头的物质, 也不含药理活性成分 (A) 的拮抗剂, 也不含催吐剂, 也不含苦味物质。

[0147] 本发明的药物剂型具有至少 500 N 的断裂强度。

[0148] 本发明的药物剂型优选是抗破碎的。优选地, 基于该药物剂型的机械性质实现抗破碎性以避免或至少基本阻碍粉碎。根据本发明, 术语粉碎是指使用常供滥用者使用的常规方式, 例如杵和研钵、锤子、槌或用于在力作用下粉碎的其它常规方式使药物剂型粉末化。因此, 抗破碎性优选是指避免或至少基本阻碍使用常规方式使该药物剂型粉末化。

[0149] 优选地, 本发明的药物剂型的机械性质, 特别是其断裂强度, 基本依赖于无机盐

(B) 和聚环氧烷 (C) 的存在和空间分布, 尽管其仅仅存在通常是不足以实现所述性质的。通过借助制备药物剂型的常规方法简单加工药理活性成分 (A)、无机盐 (B)、聚环氧烷 (C) 和任选其它赋形剂无法自动实现本发明的药物剂型的有利机械性质。事实上, 通常必须为该制备选择合适的装置并且必须调节关键的加工参数, 特别是压力 / 力、温度和时间。因此, 即使使用常规装置, 通常还必须调节加工方案以符合所需标准。

[0150] 一般而言, 只有在剂型制备期间如下时才可获得呈现期望性质的剂型:

- 合适的成分;
 - 以合适的量;
- 暴露于
- 足够的压力;
 - 在足够的温度;
 - 持续足够的时间。

[0151] 因此, 无论所使用的仪器, 必需调整加工方案以符合所要求的标准。因而, 断裂强度与组成是可分开的。

[0152] 本发明的药物剂型具有至少 500 N, 优选至少 600 N, 更优选至少 700 N, 仍更优选至少 800 N, 又更优选至少 1000 N, 最优选至少 1250 N, 特别是至少 1500 N 的断裂强度。

[0153] 药物剂型的“断裂强度”(抗压碎性) 是技术人员已知的。在这方面可以参考例如 W. A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann 等人, Pharmaceutical dosages: Tablets, 第 2 卷, Informa Healthcare; 第 2 版, 1990; 和 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 第 1 版。

[0154] 对于本说明书的目的而言, 断裂强度优选被定义为使药物剂型断裂所必需的力 (=破裂力) 的量。因此, 对于本说明书的目的而言, 该药物剂型优选在其破裂, 即断裂成至少两个相互分离的独立部分时不呈现出所需断裂强度。但是, 在另一个优选的实施方案中, 如果力降低了在测量 (见下文) 过程中测得的最高力的 25% (阈值), 则该药物剂型被视为破裂。

[0155] 本发明的药物剂型与常规药物剂型的区别在于, 由于它们的断裂强度, 它们不能通过用常规手段, 例如杵和研钵、锤子、槌或其它常规粉碎手段, 特别是为此目的开发的装置 (片剂压碎机) 施加力来粉末化。在这方面“粉末化”是指粉碎成小颗粒, 所述小颗粒在合适的介质中将立即释放药理活性成分 (A)。避免粉末化事实上防止口服或肠胃外, 特别是静脉内或经鼻滥用。

[0156] 常规片剂通常在任何延伸方向上具有远低于 200 N 的断裂强度。可根据下列经验式估测常规圆形片剂的断裂强度: $\text{断裂强度} [\text{以 N 计}] = 10 \times \text{片剂直径} [\text{以 mm 计}]$ 。因此, 根据所述经验式, 断裂强度为至少 300 N 的圆形片剂将需要至少 30 mm 的直径。但是, 这样的片剂无法吞服。上述经验式优选不适用于本发明的药物剂型, 本发明的药物剂型不是常规的而是特殊的。

[0157] 此外, 实际平均咀嚼力为大约 220 N (参见例如 P. A. Proeschel 等人, J Dent Res, 2002, 81(7), 464-468)。这意味着断裂强度远低于 200 N 的常规片剂可以在本能的咀嚼时被压碎, 而本发明的药物剂型则不能。

[0158] 此外,当施加约 9.81 m/s^2 的重力加速度时,500 N 相当于大于 50 kg 的重力,即本发明的药物剂型可优选承受大于 50 kg 的重量而不粉末化。

[0159] 测量药物剂型的断裂强度的方法是技术人员已知的。合适的装置可商业购得。

[0160] 例如,可以根据欧洲药典 5.0, 2.9.8 或 6.0, 2.09.08 "Resistance to Crushing of Tablets" 测量断裂强度(抗压碎性)。该试验旨在在规定的条件下测定片剂的抗压碎性,这通过经压碎破坏它们所需的力来测量。该装置由相互面对的 2 个卡爪(jaws)构成,其中之一朝另一个运动。卡爪的平坦表面垂直于运动方向。卡爪的压碎表面是平坦的并大于与片剂的接触区。使用精确度为 1 牛顿的系统校准该装置。将片剂置于卡爪之间,如果适用,将形状、疵点(break-mark)和刻字考虑进去;对每个测量而言,使片剂以与施力方向(和待测量断裂强度的延伸方向)相同的方式定向。对 10 个片剂进行测量,注意在每次测定之前已经除去片剂的所有碎片。结果表示为测得的力的平均、最小和最大值,都以牛顿表示。

[0161] 断裂强度(破裂力)的类似描述可见于 USP。可替换地,可以根据其中所述的方法测量断裂强度(在其中规定,断裂强度是使片剂在特定平面中破坏(即破裂)所需的力)。通常将片剂置于两个压板(platens)之间,其中一个压板移动以向该片剂施加足以造成破裂的力。对于常规圆形(圆形横截面)片剂而言,负载/loading 跨越它们的直径发生(有时被称作直径负载(diametral loading)),并在该平面中发生断裂。片剂的破裂力在制药文献中常被称作硬度;但是,这种术语的使用是误导性的。在材料科学中,术语“硬度”是指表面对抗小探针穿入或压入的抵抗力。术语“压碎强度”也常用于描述片剂对压缩负载的施加的抵抗力。尽管这种术语比硬度更准确地描述该试验的真实性质,但其暗示片剂在试验过程中被实际压碎,但情况常常不是如此。

[0162] 可替换地,可以根据 WO 2005/016313、WO 2005/016314 和 WO 2006/082099 测量断裂强度(抗压碎性),它们可以被视为对欧洲药典中所述的方法的改进。用于测量的装置优选为 "Zwick Z 2.5" 材料测试器,在 1150mm 的最大拉伸下 $F_{\max} = 2.5 \text{ kN}$,其应该用以下来设置:一个柱和一个心轴,间隙低于 100mm,以及可以在 0.1 和 800 mm/min 之间调节的试验速度和 testControl 软件。使用下述进行测量:带有拧入式(screw-in)插入物和气缸(直径 10mm)的压力活塞、力传感器, $F_{\max} = 1 \text{ kN}$, 直径 = 8 mm, 0.5 级从 10 N 开始,1 级从 2N 开始至 ISO 7500-1,具有依据 DIN 55350-18(Zwick 总力 $F_{\max} = 1.45 \text{ kN}$) (所有装置来自 Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Germany) 的制备商试验证书 M(测试器的订单号 BTC-FR 2.5 TH. D09, 力传感器的订单号 BTC-LC 0050N. P01, 复原装置(centering device)的订单号 BO 70000 S06)。

[0163] 在本发明的一个优选的实施方案中,借助断裂强度测试器,例如 Sotax[®], HT100 型或 HT1 型(Allschwil, Switzerland)测量断裂强度。Sotax[®] HT100 和 Sotax[®] HT1 都可以根据两种不同的测量原理测量断裂强度:恒速(其中试验卡爪以 5-200 mm/min 的可调恒速移动)或恒力(其中试验卡爪可在 5-100 N/秒间线性地提高力)。原则上,这两种测量原理都适合测量本发明的药物剂型的断裂强度。优选地,以恒速,优选以 120 mm/min 的恒速测量断裂强度。

[0164] 在一个优选的实施方案中,该药物剂型如果断裂成至少两个分离的碎片,则被视为破裂。

[0165] 本发明的药物剂型优选在宽温度范围内呈现机械强度，除断裂强度（抗压碎性）外，任选还具有足够的硬度、抗冲击性、冲击弹性、拉伸强度和 / 或弹性模量，任选还在低温下具有以上性质（例如低于 -24°C，低于 -40°C 或在液氮中），以使其基本不可能通过本能的咀嚼、在研钵中研磨、捣碎等粉碎。因此，优选地，在延伸方向 E₁ 上，甚至在低或非常低的温度下，例如当首先将该药物剂型冷冻以提高其脆性，例如冷冻至低于 -25°C，低于 -40°C 的温度或甚至在液氮中时也能保持本发明的药物剂型的比较高的断裂强度。

[0166] 本发明的药物剂型以一定程度的断裂强度为特征。这并非意味着该药物剂型也必须呈现出一定程度的硬度。硬度和断裂强度是不同的物理性质。因此，药物剂型的抗破碎性并不必须取决于药物剂型的硬度。例如，分别由于其断裂强度、冲击强度、弹性模量和拉伸强度，该药物剂型在例如使用锤子施加外力时优选可变形，例如塑性变形，但不能粉末化，即粉碎成大量碎片。换言之，本发明的药物剂型以一定程度的断裂强度为特征，但不必也以一定程度的形状稳定性为特征。

[0167] 因此，在本说明书的含义中，当暴露于特定延伸方向上的力时变形但不破裂（塑性变形或塑性流动）的药物剂型优选被视为在所述延伸方向上具有所需断裂强度。

[0168] 在一个优选的实施方案中，本发明涉及具有阻释特征的抗破碎药物剂型，特别是具有阻释特征的抗破碎口服剂型，具体而言是包含至少一种有滥用潜力的药物活性成分（A）（药理活性化合物）的具有阻释特征的抗破碎片剂。

[0169] 本发明的药物剂型可通过不同方法制备，下面更详细解释其中特别优选的方法。在现有技术中已经描述了几种合适的方法。在这方面可以参考例如 WO 2005/016313、WO 2005/016314、WO 2005/063214、WO 2005/102286、WO 2006/002883、WO 2006/002884、WO 2006/002886、WO 2006/082097 和 WO 2006/082099。

[0170] 本发明还涉及可通过下文所述的任何方法获得的药物剂型。

[0171] 通常，本发明的药物剂型的制备方法优选包括下列步骤：

(a) 混合所有成分；

(b) 任选地预成形获自步骤 (a) 的混合物，优选通过对获自步骤 (a) 的混合物施加热和 / 或力，供应的热量优选不足以将聚环氧烷 (C) 加热至其软化点；

(c) 通过施加热和力使该混合物硬化，可于施力过程中和 / 或之前供应热，并且供应的热量足以将聚环氧烷 (C) 至少加热至其软化点；

(d) 任选地将该硬化的混合物单一化 (singulating)；

(e) 任选地将该药物剂型成形；和

(f) 任选地提供膜包衣。

[0172] 可以例如通过接触或借助热气体（如热空气）或借助超声直接供应热。可以施加力和 / 或可以例如通过直接压片或借助合适的挤出机，特别是借助配有两个螺杆的螺杆挤出机（双螺杆挤出机）或借助行星齿轮挤出机来将该药物剂型成形。

[0173] 优选地，在不存在额外水的情况下进行熔融挤出。

[0174] 可以在通过施加热和力的混合物硬化过程中（步骤 (c)）或在后续步骤（步骤 (e)）中提供该药物剂型的最终形状。在这两种情况下，所有组分的混合物都优选为塑化状态，即优选在至少高于聚环氧烷 (C) 的软化点的温度下进行成形。但是，在较低温度，例如环境温度下挤出也是可能的并且可以是优选的。

[0175] 可以例如借助包含适当形状的模具和冲头的压片机进行成形。

[0176] 本发明的药物剂型的特别优选的制备方法涉及热熔挤出。在这种方法中，通过借助挤出机热成形来制备本发明的药物剂型，优选没有任何可观察到的挤出物的随后发生的脱色。

[0177] 该方法的特征在于

- a) 混合所有组分；
- b) 在挤出机中将所得混合物至少加热至聚环氧烷 (C) 的软化点并通过施加力将其经挤出机的出口孔挤出，
- c) 将仍塑性的挤出物单一化并形成药物剂型或
- d) 将冷却和任选再加热的单一化的挤出物形成药物剂型。

[0178] 根据方法步骤 a) 的组分的混合也可以在挤出机中进行。

[0179] 组分也可以在本领域技术人员已知的混合机中混合。该混合机可以例如是辗轮式混合机、摇动混合机、剪切混合机或强制式混合机。

[0180] 已经在挤出机中至少加热至聚环氧烷 (C) 的软化点的优选熔化的混合物经由具有至少一个钻孔的模具从该挤出机中挤出。

[0181] 本发明的挤出方法要求使用合适的挤出机，优选螺杆挤出机。配有两个螺杆的螺杆挤出机（双螺杆挤出机）是特别优选的。

[0182] 优选进行挤出以使由挤出造成的束的膨胀不超过 30%，即在使用具有直径例如 6mm 的钻孔的模具时，挤出的束应具有不超过 8mm 的直径。更优选地，该束的膨胀不超过 25%，仍更优选不超过 20%，最优选不超过 15%，特别是不超过 10%。

[0183] 优选地，在不存在水的情况下进行挤出，即不添加水。但是，可存在痕量水（例如由大气湿度造成）。

[0184] 该挤出机优选包含至少两个温度区，在第一区中将该混合物至少加热至聚环氧烷 (C) 的软化点，所述第一区在进料区和任选混合区的下游。该混合物的通过量优选为 1.0kg 至 15kg/ 小时。在一个优选的实施方案中，该通过量为 1 至 3.5kg/ 小时。在另一个优选的实施方案中，该通过量为 4 至 15kg/ 小时。

[0185] 在一个优选的实施方案中，模头压力为 25 至 100 bar。特别可通过模具几何学、温度特征和挤出速度调节模头压力。

[0186] 模具几何学或钻孔几何学可自由选择。因此模具或钻孔可呈现出圆形、长椭圆形或椭圆形横截面，其中圆形横截面优选具有 0.1mm 至 15mm 的直径，长椭圆形横截面优选具有 21mm 的最大纵向延伸和 10mm 的横向延伸。优选地，该模具或钻孔具有圆形横截面。根据本发明使用的挤出机的套管 (casing) 可以加热或冷却。设置相应的温度控制，即加热或冷却，以使待挤出的混合物至少呈现出与聚环氧烷 (C) 的软化温度对应的平均温度（产品温度）并且不会升至高于可能破坏待加工的药理活性成分 (A) 的温度。优选地，将待挤出的混合物的温度调节至低于 180°C，优选低于 150°C，但至少调节至聚环氧烷 (C) 的软化温度。通常的挤出温度为 120°C 和 130°C。

[0187] 在一个优选的实施方案中，挤出机转矩为 30% 至 95%。特别可通过模具几何学、温度特征和挤出速度调节挤出机转矩。

[0188] 在挤出熔化的混合物并任选冷却一束或多束挤出束后，优选将挤出物单一化。可

优选通过借助回转或旋转切刀、水射流切割机、金属线、刀片或借助激光切割机切碎挤出物来进行这种单一化。

[0189] 优选地，任选单一化的挤出物或本发明的药物剂型的最终形状的中间或最终贮存在无氧环境下进行，所述无氧环境可例如借助于除氧剂来实现。

[0190] 可以将单一化的挤出物压缩成形为片剂以赋予该药物剂型以最终形状。

[0191] 通过控制挤出机中的传送装置的转速及其几何学和通过以在挤出机中积聚用于挤出塑化混合物所必需的压力（优选在临挤出之前）的方式设置出口孔的尺寸来调节在挤出机中施加到所述至少塑化的混合物上的力。可以通过简单的初步测试确定对各特定组合物而言产生具有所需机械性质的药物剂型所必需的挤出参数。

[0192] 例如但非限制性地，可以借助 ZSE 18 或 ZSE 27 型的双螺杆挤出机 (Leistritz, Nürnberg, Germany, 螺杆直径为 18 或 27mm) 进行挤出。可以使用具有偏心端的螺杆。可以使用具有直径 7、8 或 9mm 的圆形钻孔的可加热模具。可以将挤出参数调节至例如下列值：螺杆转速：120 Upm；递送速率：ZSE 18 为 2kg/h, ZSE 27 为 8kg/h；产品温度：模具前端 125°C，模具后端 135°C；夹套温度：110°C。

[0193] 优选地，借助双螺杆挤出机或行星齿轮挤出机进行挤出，双螺杆挤出机（共转或反转）是特别优选的。

[0194] 优选通过借助挤出机热成形来制备本发明的药物剂型，没有任何可观察到的挤出物的随后发生的脱色。

[0195] 本发明的药物剂型的制备方法优选连续进行。优选地，该方法涉及挤出所有组分的均匀混合物。如果由此获得的中间体（例如通过挤出获得的束）呈现出均匀性质，则是特别有利的。特别期望的是均匀的密度、活性成分的均匀分布、均匀的机械性质、均匀的孔隙率、表面的均匀外观等。仅在这些情况下才可以确保药理学性质（如释放特征的稳定性）的一致性并可以保持低的次品量。

[0196] 本发明的另一方面涉及药理活性成分 (A) 在制备如上所述的用于治疗疼痛的药物剂型中的用途。

[0197] 本发明的另一方面涉及如上所述的药物剂型在避免或阻碍其中所含的药理活性成分 (A) 的滥用中的用途。

[0198] 本发明的另一方面涉及如上所述的药物剂型在避免或阻碍其中所含的药理活性成分 (A) 的无意过量给药中的用途。

[0199] 在这方面，本发明还涉及如上所述的药理活性成分 (A) 和 / 或如上所述的聚环氧烷 (C) 在制备用于预防和 / 或治疗病症的本发明的药物剂型中的用途，由此防止药理活性成分 (A) 的过量给药，特别由于通过机械作用粉碎该药物剂型引起的过量给药。

[0200] 此外，本发明涉及用于预防和 / 或治疗病症的方法，包括施用本发明的药物剂型，由此防止药理活性成分 (A) 的过量给药，特别由于通过机械作用粉碎该药物剂型引起的过量给药。优选地，所述机械作用选自咀嚼、在研钵中研磨、捣碎和使用用于粉碎常规药物剂型的装置。

[0201] 下列实施例进一步例证本发明而不被视为限制其范围：

在所有实施例中剂型都是假设具有 12 mm 直径的圆形片剂。

[0202] 一般方法

称取聚环氧乙烷、 α -生育酚、盐酸曲马多和所有其它赋形剂并相互筛混。混合该粉末并重量分析地配料至挤出机中。借助配备直径为 10 mm 的可加热圆形模具的 Micro 27 GL 40D 型双螺杆挤出机 (Leistritz, Nürnberg, Germany) 进行热熔挤出。

[0203] 热挤出物在输送带上冷却，并将冷却的挤出束粉碎以切割成块。借助偏心冲床 (excenter press) 使切割的块成形。

[0204] 借助以 120 mm/min 的恒速运转的 Sotax® HT100 和 / 或以 10 mm/min 的恒速运转的 Zwick Z 2.5 测量药物剂型的断裂强度。当测量期间力降低至低于在测量期间观察到的最大力的 25% 的阀值时，无论剂型是否断裂成分离的块，该片剂被视为未通过断裂强度试验。将所有值给出为 3 次测量的平均值 (Zwick; n = 3) 或 10 次测量的平均值 (Sotax, n = 10)。

[0205] 实施例 I:

形成含有曲马多的下列组成的片剂：

赋形剂	参照	变体 D	变体 E	变体 F	变体 G
盐酸曲马多	80.0mg	80.0mg	80.0mg	80.0mg	80.0mg
聚环氧乙烷 7,000,000	365.8mg	211.0mg	259.5mg	259.5mg	211.0mg
聚乙二醇 6,000	90.0mg	62.0mg	76.3mg	76.3mg	62.3mg
羟丙甲纤维素 100,000mPas	60.0mg	—	—	—	—
α -生育酚	1.2mg	1.2mg	1.2mg	1.2mg	1.2mg
柠檬酸	3.0mg	3.0mg	3.0mg	3.0mg	3.0mg
碳酸钠	—	242.8mg	180.0mg	90.0mg	121.4mg
三磷酸五钠	—	—	—	90.0mg	121.4mg
总计	600.0mg	600.0mg	600.0mg	600.0mg	600.0mg

[0206] 对于每种组成，在 37°C 的温度配备沉锤 (4 型) 的 600 ml 人工肠液 (pH 6.8, 磷酸盐缓冲的) 中测量药理活性成分的体外释放特征。将桨的转速调节至 75/min。借助光谱测定法(采用 271 nm 波长) 检测药理活性成分。

[0207] 根据前面的表格，测试具有碳酸钠的变体 D 和 E。具有 30 wt% 和 40 wt% 的碳酸钠的片剂相比于参照片剂的溶出曲线显示于图 1 中。具有 30 wt% 碳酸钠的制剂的阻延效果更明显。

[0208] 测试了具有碳酸钠和三磷酸五钠的变体 F 和 G。具有 20 wt% 和 15 wt% 的碳酸钠和三磷酸五钠中的每一种的片剂相比于参照片剂的溶出曲线显示于图 2 中。同样，释放曲线显示出药理活性成分的显著阻释和线性释放。具有较低含量的所有盐的释放特征再次显示出了最佳的结果。

[0209] 具有 30 wt% 碳酸钠和 15 wt% 碳酸钠和三磷酸五钠中的每一种的片剂相比于参照片剂的溶出曲线在酸性介质中溶出的比较显示于图 3 中。4 条曲线的释放特征是相当的，因此不依赖于 pH 值。

[0210] 实施例 II:

形成含有羟吗啡酮的下列组成的片剂：

赋形剂	每片剂 [mg]	[wt%]
无水盐酸羟吗啡酮	80.0	11.1
聚环氧乙烷 7,000,000	337.3	46.9
碳酸钠	216.0	30.0
聚乙二醇 6000	81.7	11.3
α -生育酚	1.4	0.2
无水柠檬酸	3.6	0.5
总计	720.0	

[0211] 在 900 ml 酸性介质 (pH 1.2) 中和 900 ml 乙酸盐缓冲介质 (pH 4.5) 中(两者均在 37°C 的温度, 配备沉锤 (4型)) 测量药理活性成分的体外释放特征。将桨的转速调节至 50/min。借助光谱测定法(采用 271 nm 波长) 检测药理活性成分。

[0212] 根据上面的表格, 制备具有羟吗啡酮而非曲马多的制剂。如图 4 中所示, 释放特征显示出药理活性成分的阻释和线性释放。与在乙酸盐缓冲介质 (pH 4.5) 中的释放相比, 在酸性介质中释放被加速。

[0213] 实施例 III:

形成下列组成的片剂 :

赋形剂	每片剂 [mg]	[wt%]
无水盐酸羟吗啡酮	80.0	11.1
聚环氧乙烷 7,000,000	337.3	46.9
碳酸钠	108.0	15.0
三磷酸五钠	108.0	15.0
聚乙二醇 6000	81.7	11.3
α -生育酚	1.4	0.2
无水柠檬酸	3.6	0.5
总计	720.0	

[0214] 根据实施例 II, 在 900 ml 酸性介质 (pH 1.2) 中和 900 ml 乙酸盐缓冲介质 (pH 4.5) 中测量药理活性成分的体外释放特征。

[0215] 根据上面的表格, 制备具有羟吗啡酮而非曲马多的制剂。此外, 制剂包含各 15 wt% 的碳酸钠和三磷酸五钠。如图 5 中所示, 释放特征显示出药理活性成分的阻释和线性释放。与在乙酸盐缓冲介质 (pH 4.5) 中的释放相比, 在酸性介质中释放被加速。

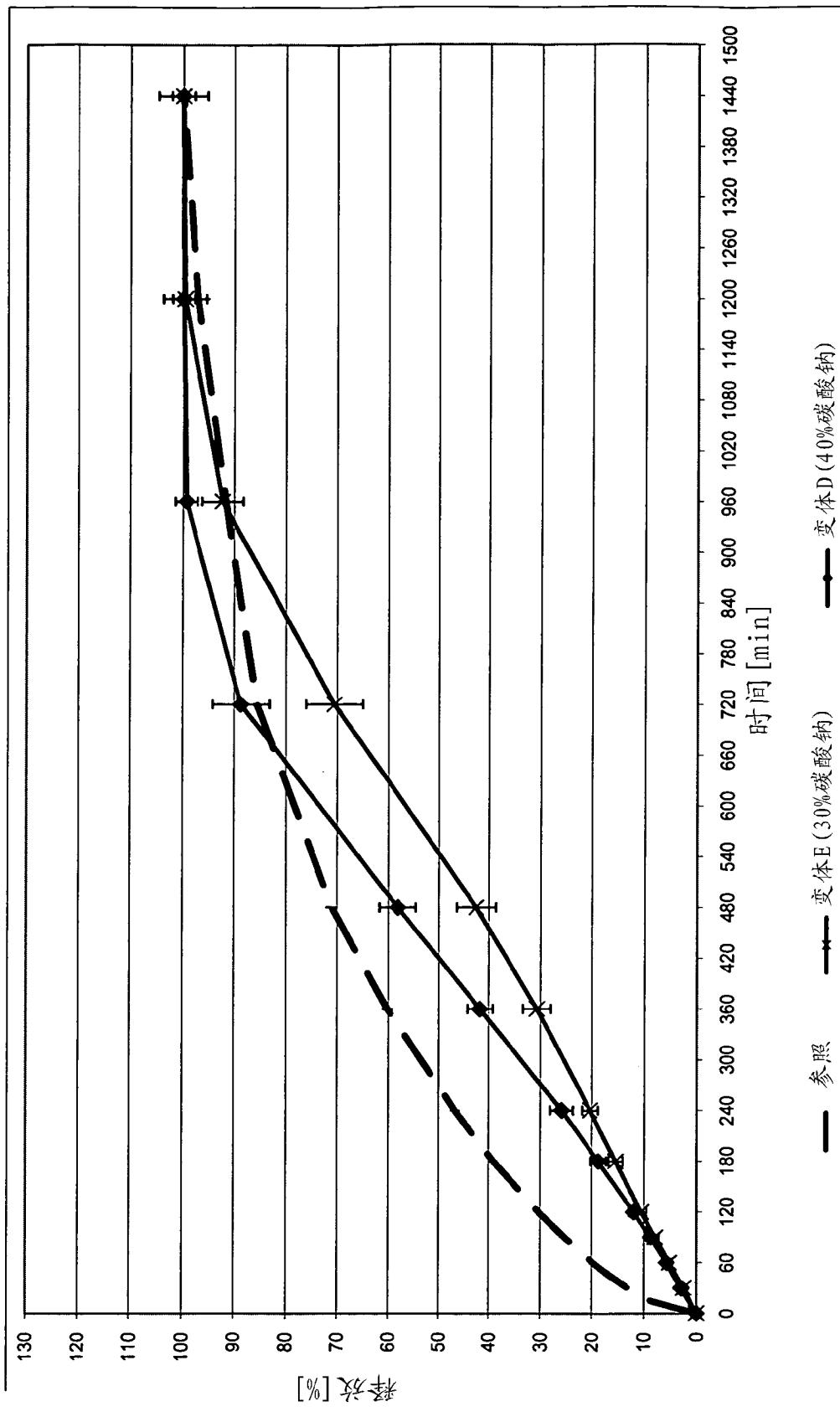


图 1

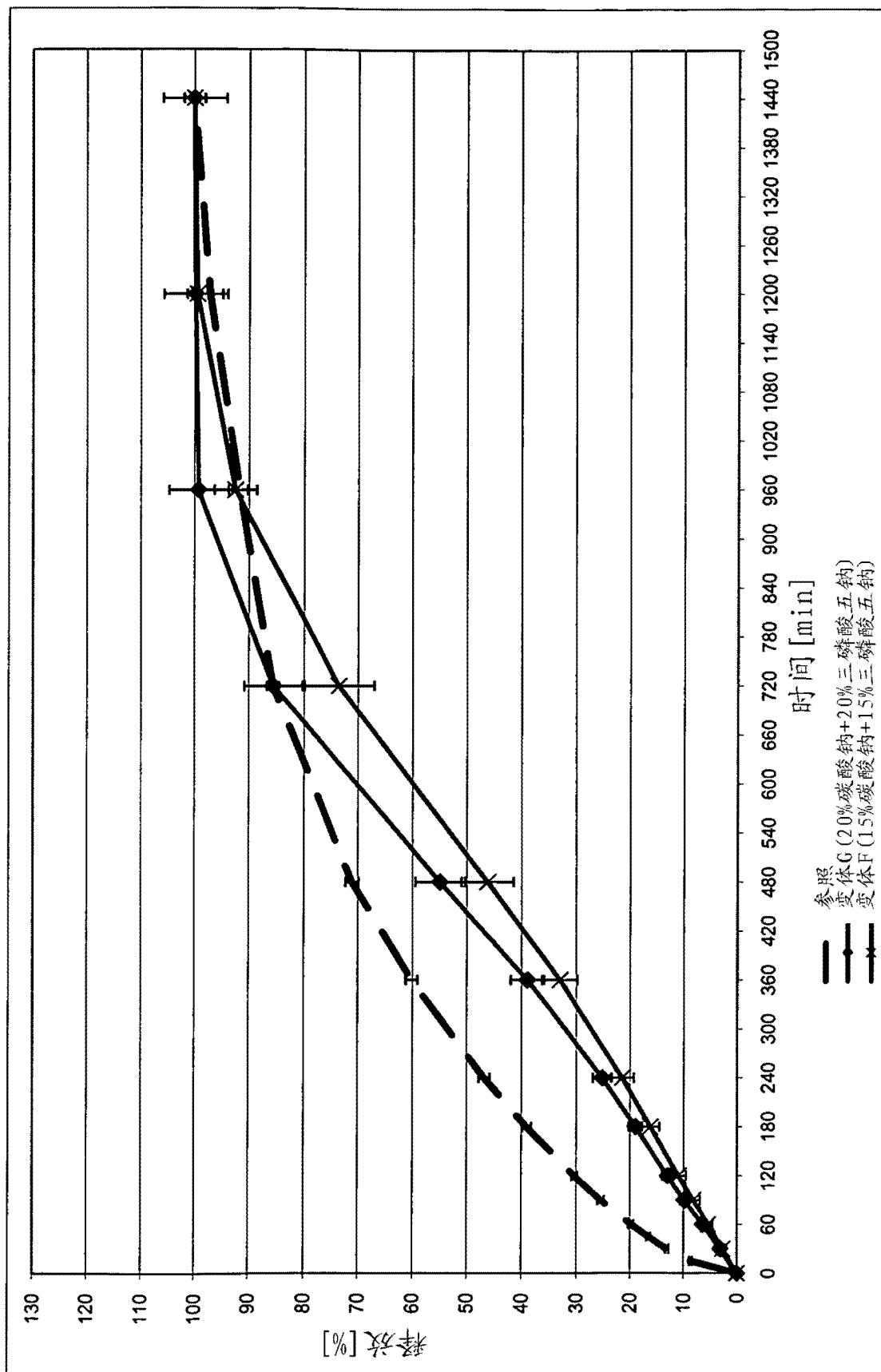
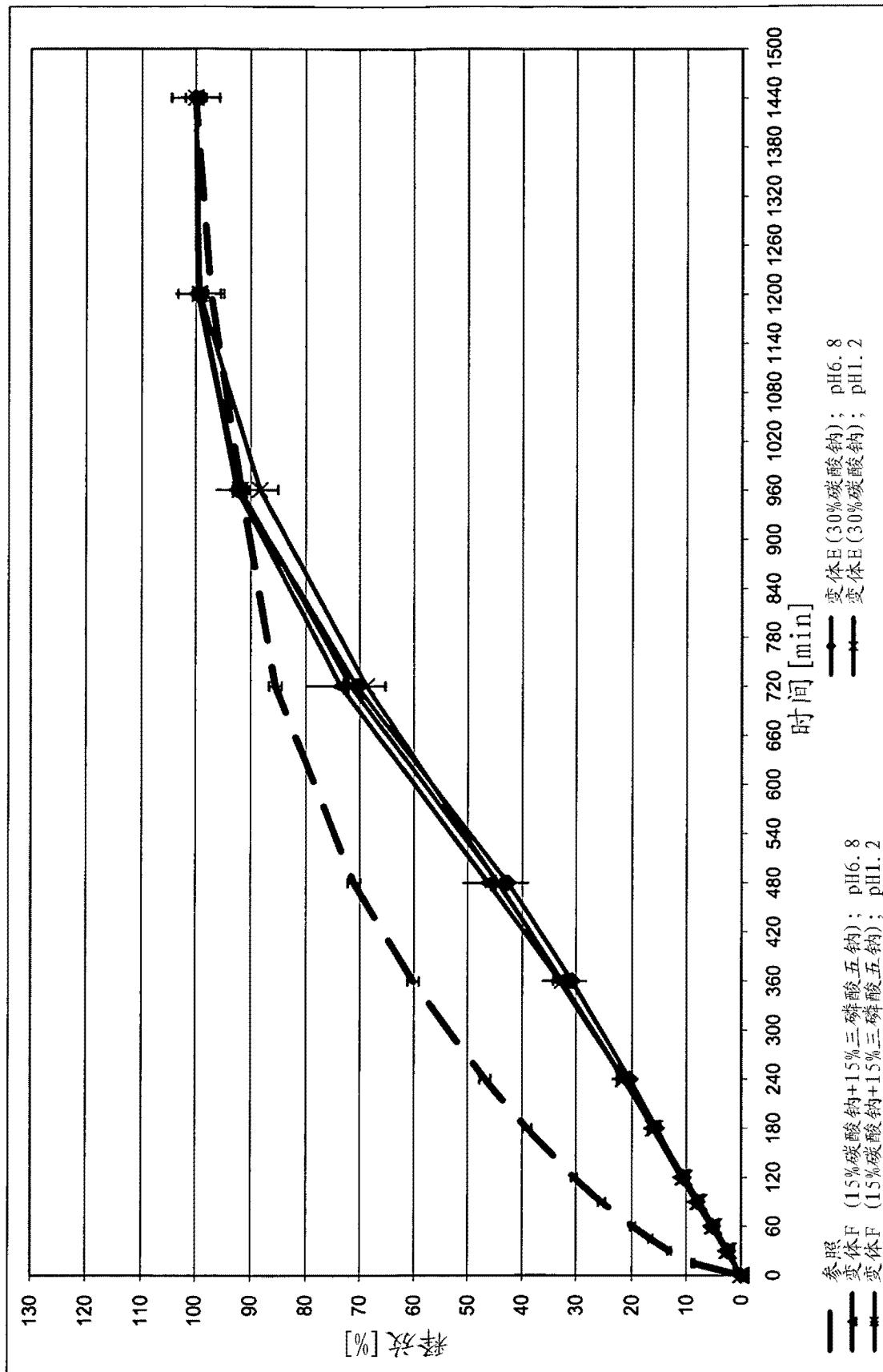


图 2



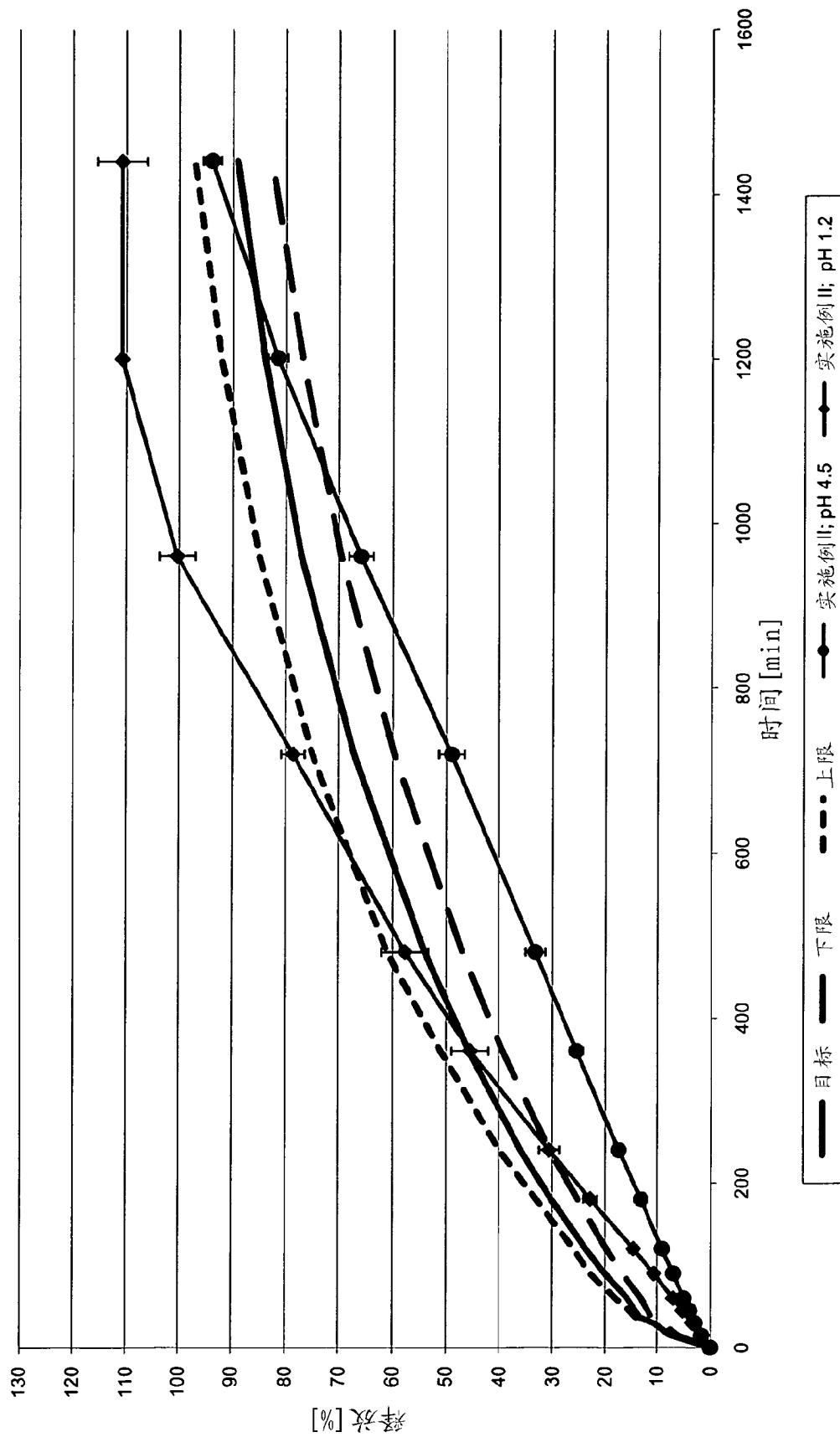


图 4

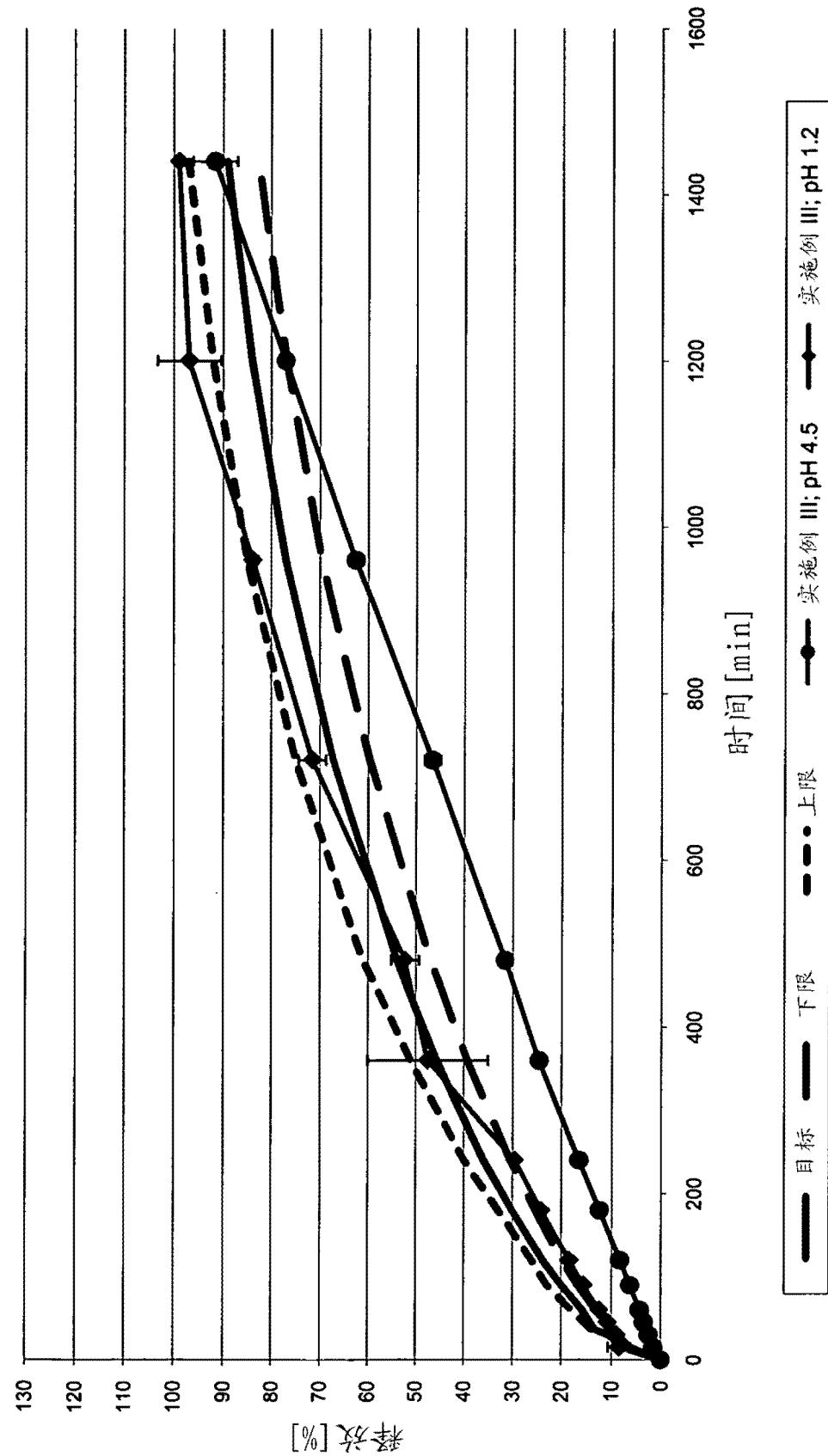


图 5